

**Kala-Azar Méditerranéen
chez l'Adulte**

RAPPORTS DES KALA-AZAR MÉDITERRANÉEN ET ASIATIQUE

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 22 Avril 1931

par

BERTRAND MARCEL

NÉ LE 27 OCTOBRE 1902 A PARIS (SEINE)

JURY

M. AUBRY, <i>Professeur de Clinique Médicale</i>	Président.
MM. GILLOT, <i>Professeur de Clinique Médicale et</i> <i>Hygiène Infantile</i>	Juges.
SÉNEVET, <i>Professeur de Parasitologie et</i> <i>Zoologie Médicale</i>	
LEBON, <i>Professeur de Thérapeutique</i>	

Kala-Azar Méditerranéen chez l'Adulte

RAPPORTS DES KALA-AZAR MÉDITERRANÉEN ET ASIATIQUE

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 22 Avril 1931

par

BERTRAND MARCEL

NÉ LE 27 OCTOBRE 1902 A PARIS (SEINE)

JURY

M. AUBRY, <i>Professeur de Clinique Médicale</i>	Président.
MM. GILLOT, <i>Professeur de Clinique Médicale et</i> <i>Hygiène Infantile</i>	Juges.
SÈNEVET, <i>Professeur de Parasitologie et</i> <i>Zoologie Médicale</i>	
LEBON, <i>Professeur de Thérapeutique</i>	

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

DOYEN.	{	MM. LEBLANC (*. I. I.)
DOYEN HONORAIRE.		HERAIL (*. I. I.)
ASSESSEUR		GILLOT (I. I.)

Professeurs

Clinique ophtalmologique	CANGE (*. I. I.)
Clinique médicale et hygiène infantile	GILLOT (I. I.)
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphiliti- ques et cutanées	RAYNAUD (*. I. I.)
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (*. I. I.)
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (*. I. I.)
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LOMBARD (I. I.)
Clinique médicale	AUBRY (*. I. I.)
Histologie et Embryologie.	WEBER (*. I. I.)
Anatomie pathologique	POUJOL (I. I.)
Chimie biologique et médicale	MAILLARD (*. I. I.)
Hygiène, hydrologie et climatologie..	CHASSEVANT (O. *. O. I. I.)
Physiologie	TOURNADE (O. *. I. I.)
Pharmacie	MUSSO (I. I.)
Médecine légale	GIRAUD (O. *. I. I.)
Anatomie	LEBLANC (*. I. I.)
Microbiologie et cryptogamie	PINOY (*. I. I.)
Physique médicale	PORTES (*. I. I.)
Anatomie médico-chirurgicale et mé- decine opératoire	CABANES (*. I. I.)
Parasitologie et zoologie médicale..	SENEVET (I. A.)
Chimie minérale, pharmaceutique et toxicologie	WUNSCHENDORFF (I. I.)
Botanique et matière médicale.	FOURMENT (A. I.)
Pathologie générale et pathologie mé- dicale	POROT (A. I.)
Histologie	LEBON (*. A. O.)

Professeur sans chaire

COURRIER (I.) Agrégé.	Histologie.
-------------------------------	-------------

Professeurs Honoraires

ARGAUD (*. I. I.)	HERAIL (*. I. I.)
VINCENT (*. I. I.)	

Chargés de Cours

Enseignement théorique des élèves sages-femmes	MM. FUSTER (*. I. I.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie . .	ABOULKER (*. I.)

Agrégés

Chirurgie	DUBOUCHER (I. I.)
	FERRARI (I. I.)
	MOGGI (*)
	N.....
	N.....
Médecine	HERMANN (I. A. O.)
	RIBET (I. A. O.)
	N....
Physiologie	HOUEL (*. I. A. I.)
Anatomie	N.....
Chimie médicale	
Obstétrique	
Histoire naturelle pharmaceutique..	

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



Je dédie cette thèse :

A LA MEMOIRE DE MA MERE.

A MON PERE.

A MA MERE ADOPTIVE.

A TOUS LES MIENS.

A MES AMIS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur AUBRY.

Qui m'a inspiré cette thèse et m'a fait le très
grand honneur d'en accepter la présidence.

En témoignage de mes sentiments de profon-
de gratitude et de mon entier dévouement.

A Monsieur le Professeur GILLOT.

A Monsieur le Docteur DUMOLARD.

Que je remercie de leur enseignement et du
bienveillant accueil que j'ai reçu dans leur ser-
vice.

A mes Maîtres de Conférence :

Monsieur le Professeur LEBON.

Monsieur le Docteur SABADINI.

A MES JUGES.

A MES MAITRES DE LA FACULTE.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX.

INTRODUCTION

Il est fréquent d'observer, en Algérie, des adultes atteints d'une affection chronique, d'allure infectieuse, dont le symptôme objectif principal est une splénomégalie parfois considérable.

Souvent on ne peut pas établir de façon certaine l'étiologie de ces splénomégalies par la découverte du parasite qui les a produites. On les attribue alors au paludisme chronique, à cause de la fréquence de cette affection et des accès de fièvre, rappelant plus ou moins l'accès palustre, qu'on retrouve presque toujours dans les antécédents de ces malades. On attribue aussi ces splénomégalies à la syphilis quand on peut trouver des stigmates cliniques de cette affection ou des réactions biologiques positives. Des recherches plus récentes ont voulu établir le rôle des mycoses dans l'étiologie de ces affections spléniques. On ne discute guère le diagnostic de bilharziose, car cette maladie semble limitée à l'Égypte, ni celui de kala-azar, car c'est surtout, d'après les ouvrages classiques, une maladie qui, dans le bassin méditerranéen, atteint presque exclusivement les enfants.

Cependant, notre maître, Monsieur le Professeur Aubry, a observé un cas de leishmaniose viscérale chez un adulte hospitalisé dans son service pour un syndrome d'anémie splénique avec fièvre. Il nous a conseillé de

prendre pour sujet de notre thèse le kala-azar de l'adulte dans le bassin méditerranéen.

Nous allons surtout essayer de faire, à la lumière des travaux parus depuis 27 ans, une mise au point de cette question. Nous nous efforcerons, avant tout, d'apporter dans cette étude des faits précis, car nous avons été frappé au cours de nos recherches bibliographiques par l'imprécision qui règne sur tout ce qui touche à la fréquence du kala-azar chez l'adulte dans le bassin méditerranéen et aux problèmes que son existence soulève.

Dans un premier chapitre nous montrerons par des statistiques quelle est la fréquence du kala-azar aux différents âges, et nous comparerons les chiffres obtenus avec ceux des autres foyers.

Dans un deuxième chapitre nous étudierons les symptômes du kala-azar chez l'adulte dans le bassin méditerranéen, et surtout nous rappellerons certaines formes moins caractéristiques, décrites seulement aux Indes, inconnues jusqu'à présent dans nos régions peut-être parce qu'on n'a pas assez pensé à les rechercher. La connaissance de ces formes, atypiques pour nous, permettra peut-être dans quelques années de connaître exactement la fréquence des leishmanioses viscérales chez l'adulte dans nos contrées.

Enfin, dans un troisième chapitre, nous rechercherons les raisons pour lesquelles le kala-azar si fréquent chez l'adulte aux Indes est si rare dans le bassin méditerranéen.

FREQUENCE DU KALA-AZAR MEDITERRANEEN CHEZ L'ADULTE

L'existence du kala-azar méditerranéen chez l'adulte, actuellement incontestée, est connue depuis l'observation de S. Archer en 1907, suivie, en 1909, par celle de U. Gabbi.

Cette découverte semblait résoudre le problème de l'unicité ou de la dualité des leishmanioses viscérales. Nous ne croyons pas qu'on puisse lui donner une pareille portée, parce que :

1° On a attribué d'abord à l'existence de deux espèces de *Leishmanias* (*L. Donovanii* et *L. Infantum*) les différences épidémiologiques que présentait le kala-azar aux Indes et dans les régions méditerranéennes, sans démontrer que d'autres causes ne pouvaient intervenir.

2° Malgré l'existence de quelques cas de kala-azar chez l'adulte, de grosses différences épidémiologiques pouvaient subsister.

Y a-t-il beaucoup de cas de kala-azar méditerranéen chez l'adulte ? On s'en fait difficilement une idée en consultant les ouvrages classiques.

Laveran, dans son traité sur les leishmanioses, (1917), cite 11 cas pour l'Italie et la Grèce et 12 pour le Soudan Egyptien.

Ameuille (Traité Sergent) ne cite que l'observation de Basset-Smith.

P.-E. Weill et Chevallier (Revue médico-chirurgicale des maladies du foie 1927) en citent une dizaine, et rappellent que « Jemma en Italie méridionale, a vu le kala-azar chez l'adulte » et qu'au Soudan « la maladie atteint les adolescents et les jeunes hommes, les femmes sont exceptionnellement atteintes, Archibald n'a constaté qu'un cas chez l'enfant ».

Si vraiment les enfants sont indemnes de kala-azar au Soudan, tous les problèmes que l'on croyait résolus par la découverte d'Archer et de Gabbi, se posent à nouveau, sous une forme différente. En réalité cette description de l'épidémiologie du kala-azar au Soudan est inexacte pour des raisons sur lesquelles nous aurons à revenir ; nous lui opposerons les conclusions de Thomson et Marshall d'après lesquelles la maladie sévit surtout chez l'enfant et les adolescents.

D'ailleurs le point le plus important est d'établir le pourcentage d'adultes atteints par le kala-azar aux Indes et dans le bassin méditerranéen. Si les chiffres sont les mêmes, ou presque, les problèmes qui paraissaient se poser avant les découvertes d'Archer et Gabbi pourront être considérés comme résolus ; on pourra conclure que la maladie est la même à tout point de vue dans ces deux contrées. Si, au contraire, les pourcentages sont très différents, si le kala-azar méditerranéen chez l'adulte est aussi exceptionnel que la rougeole chez le vieillard, il faudra :

démontrer d'une autre façon l'identité de la *Leishmania Infantum* et de la *Leishmania Donovan* ;

trouver les causes de ces différences épidémiologiques.

C'est cette fréquence et surtout ce pourcentage que nous nous sommes efforcé d'établir. Nous nous sommes heurté à de grosses difficultés ;

il nous a été impossible de consulter toutes les publications parues depuis 27 ans sur le kala-azar ;

certaines observations n'indiquent pas l'âge du malade et, parfois, même pas si c'est un adulte ou en enfant ;

certaines circonstances d'observation faussent les statistiques (par exemple les médecins militaires de Malte ou du Soudan égyptien n'ont observé le kala-azar que chez des adultes ou tout au moins en plus grande proportion chez eux).

Nous nous sommes efforcé de relever l'âge du plus grand nombre de cas de kala-azar, nous n'avons pas pu évidemment consulter toutes les observations rapportées (environ 4.000) ; mais nous pensons que la statistique que nous présenterons plus loin a été établie d'après un assez grand nombre de cas pour correspondre à la réalité.

Il est souvent dit que dans les régions intermédiaires aux Indes et au bassin méditerranéen (Turkestan, Asie Mineure, Soudan) on trouve un pourcentage élevé d'adultes de sorte qu'en allant de l'Ouest à l'Est, on trouve de plus en plus de cas de kala-azar chez l'adulte. Ceci ne nous semble reposer sur aucune base sérieuse :

un grand nombre de cas observés en Asie Mineure, par exemple, avaient trait à des soldats qui venaient des Indes ;

il n'y aurait d'ailleurs rien d'étonnant, *si les leishmanias Donovanii et Infantum étaient des espèces différentes*, qu'elles coïncident dans certaines régions ; on ne peut donc compter tous les cas de kala-azar dans une même statistique sans commettre une erreur.

Au Soudan, nous ne savons pas bien comment se présente l'endémie de kala-azar, (les femmes sont exceptionnellement atteintes, Archibald n'a constaté aucun cas

chez l'enfant), les observations concernant surtout des soldats, des policiers, etc..., enfin surtout des gens qui par la nature de leurs fonctions étaient soumis à un contrôle médical qui n'existait certainement pas dans le reste de la population. Toutes ces causes ne peuvent nous donner qu'une idée fausse de l'épidémiologie du kala-azar au Soudan.

Le Turkestan nous retiendra davantage, de même que la Chine car ce sont deux foyers importants situés sous une latitude bien différente de celle des foyers indien et méditerranéen.

L'Amérique n'offre pas pour les leishmanioses viscérales le même intérêt que pour les leishmanioses externes : il n'y a qu'un seul cas de kala-azar chez un indigène, tous les autres, peu nombreux d'ailleurs, se sont déclarés chez des émigrants venus du foyer indien ou méditerranéen. Il en est de même pour d'autres contrées que nous citerons seulement plus loin.

Quel est le nombre total de cas de kala-azar méditerranéen observés chez l'adulte ? Dans le tableau suivant, nous avons inscrit tous ceux que nous avons pu relever, avec le nom de l'auteur, l'âge du malade et la région où la maladie fut contractée :

Auteur	Région	Age
Terrien	France	32 ans
Esbach	France ou Tunisie	24 ans
Burnet et Masselot	Tunisie	38 ans
Ortona	Tunisie	22 ans
Lemierre et Kindberg	Tunisie	26 ans
Martin-Meyer	Algérie	?
Meslay Coirre et Cochez	Algérie	22 ans

Auteur	Région	Age
Klippel et Monier-Vinard	Maroc	25 ans
Carnot et Libert	Macédoine	30 ans
Cristomanos	Grèce	18 ans
Cristomanos	Grèce	30 ans
Trantas	Grèce	26 ans
Mollow	Grèce	27 ans
Archer	Grèce	?
Tashim	Tripolitaine	17 ans
Lehmann-Keppel	Syrie	27 ans
Fulci et Basile	Italie	19 ans
Gabbi	Italie	18 ans
Gabbi	Italie	28 ans
Timpano	Italie	23 ans
Tropéano	Italie	22 ans
Spagnolio	Italie	35 ans
Bassett-Smith	Italie	29 ans
Ward	Italie	?
Kerr	Italie	?
Smalmann	Italie	29 ans
Sorge	Italie	17 ans
Sorge	Italie	18 ans
Sorge	Italie	24 ans
Ortêga	Espagne	23 ans
Vila	Espagne	?
Vila et Pittaluga	Espagne	46 ans
Franco	Portugal	24 ans

Ce qui fait au total 34 cas que nous avons pu relever.
Nous allons maintenant, pour chaque pays, établir un

tableau où seront comptés tous les cas de kala-azar aux différents âges.

GRECE

Natarangas écrit que sur les 800 cas relevés dans les dix dernières années on a constaté une fréquence grande de la maladie chez les enfants au-dessous de 4 ans, une moindre jusqu'à 14 ans et sa rareté au-delà. Nous n'avons pu connaître l'âge des malades que dans quelques cas ; voici le tableau que nous avons pu établir :

Age	Nombre de cas
Moins de 1 an	1
1 an	65
2 ans	49
3 ans	8
4 ans	1
18 ans	1
26 ans	1
27 ans	1
30 ans	2

FRANCE

Age	Nombre de cas
Moins de 1 an	1
1 an	9
2 ans	5
3 ans	5
4 ans	2
6 ans	2
15 ans	1
24 ans	1
32 ans	1
	—
	27

ITALIE

Age	Nombre de cas
Moins de 1 an	235
1 an	935
2 ans	274
3 ans	176
5 à 10 ans	65
11 à 15 ans	10
17 ans	1

18 ans	2
19 ans	1
21 ans	1
22 ans	1
23 ans	1
24 ans	1
29 ans	1
35 ans	1
38 ans	1
	1.742

Cette statistique est très incomplète puisque le nombre total de cas de kala-azar publiés en Italie est de 2.400 (Jemna 1929). De plus quelques observations concernant des adultes ne sont pas portées dans cette statistique car nous en ignorons l'âge exact (Observations de Ward, Kerr, Salvatore) mais nous avons négligé encore davantage d'observations concernant des enfants. (73 cas de Foti et Javaron, etc...)

MAROC

1 cas à 8 ans.

1 cas à 25 ans.

ESPAGNE-PORTUGAL

Nous reproduisons la statistique publiée par Pittaluga dans : *The Jl of Trop. Med. and. Hyg.* 1926.

Age	Nombre de cas
Moins de 1 an	47
1 an	120
2 ans	58
3 ans	48
4 ans	35
5 ans	16
6 à 10 ans	3
10 à 12 ans	1
12 à 15 ans	2
22 ans (Obs. Franco)	1
23 ans	1
46 ans	1
	333

ALGERIE

Nous apportons la statistique suivante, qui comprend les cas publiés dans la thèse de Machuel.

Age	Nombre de cas
11 mois	1
2 ans	2
3 ans	2
6 ans	2
7 ans	1
22 ans	1
	—
	11

Nous n'avons pu tenir compte de l'observation de Martin-Meyer qui n'indique pas l'âge de son malade.

TUNISIE

Nous reproduisons le tableau de Nicolle qui a été publié dans : Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1929.

Age	Nombre de cas
Moins de 1 an	12
1 an	29
2 ans	15
3 ans	18
4 ans	5
5 ans	7

8 à 10 ans	2
21 ans	1
25 ans	1
38 ans	1
	—
	85

NORD DE L'EGYPTE

Le kala-azar y est peu fréquent, on peut l'affirmer car de nombreuses ponctions de rate sont faites couramment dans les cas de spénomégalie égyptienne

Nous avons relevé les chiffres suivants :

14 ans, 1 cas ;

15 ans, 2 cas.

SYRIE

Il n'a pas été publié un nombre suffisant de cas pour qu'on puisse établir une statistique qui donne une image exacte de l'épidémiologie. Lépine l'a observé chez trois jeunes enfants, de moins de 1 an, Hartmann-Keppel en a diagnostiqué six, mais il n'indique l'âge que d'une seule malade qui avait 27 ans.

TRIPOLITAINE

Taschim a observé un cas chez un malade de 12 ans et un autre chez un malade de 17 ans.

PAYS DIVERS

ROUMANIE

1 seul cas avec ponction de rate positive, chez une fille de 8 ans.

MOYEN CHARI

1 seul cas chez un enfant de 5 à 6 ans.

GABON

1 seul cas chez un enfant de 3 ans.

Nous allons maintenant rassembler tous ces chiffres en un seul tableau afin d'obtenir une statistique générale pour le bassin méditerranéen. Cependant nous élimineront la Syrie et l'Égypte parce que nous ne possédons que des renseignements incomplets sur ces pays, ce qui ne pourrait que fausser notre statistique.

FRANCE, ESPAGNE, AFRIQUE DU NORD, GRÈCE, ITALIE
TRIPOLITAINE

Age	Nombre de cas
Moins de 1 an	296
1 an	1.158
2 ans	401
3 ans	215
4 ans	119
5 à 10 ans	77
11 à 15 ans	15
17 ans	2
18 ans	3
19 ans	1
21 ans	2
22 ans	1
23 ans	2
24 ans	2
25 ans	2
26 ans	1
27 ans	1
29 ans	1
30 ans	2
32 ans	1
35 ans	1
38 ans	2
46 ans	1
	2.306

Quels reproches peut-on adresser à la statistique que nous avons établie ; quelle valeur peut-on lui attribuer ?

On peut lui reprocher de ne pas comporter un nombre assez grand de cas. Nous aurions pu en ajouter quelques centaines de plus, mais il est impossible de connaître l'âge de tous les cas de kala-azar qui ont été publiés, car il est omis dans certaines observations. Dans la thèse de Machuel par exemple l'âge du malade de l'Observation III n'est pas indiqué ; Paradisio (*Pediatrics* 1926) en réunissant les 1.424 cas de kala-azar observés dans la province de Catane a trouvé 78 observations où l'âge était indéterminé ; Pittaluga en faisant la statistique que nous avons rapportée, a relevé 11 observations où l'âge n'était pas indiqué. Aussi avons-nous estimé que nous n'obtiendrons pas plus la certitude d'avoir des chiffres qui correspondent à la réalité en ajoutant quelques centaines de cas aux 2.300 que nous avons relevés

D'ailleurs, il faut aussi savoir que toutes les observations de kala-azar ne sont pas publiées, aussi bien dans le bassin méditerranéen qu'en Asie, par conséquent on ne peut avoir une certitude mathématique, en faisant des statistiques, si importantes soit-elles.

Malgré ces défauts, qui sont inévitables, nous croyons que notre statistique donne une image assez exacte de l'épidémiologie du kala-azar parce qu'elle ne fait que traduire en chiffres l'opinion de beaucoup d'auteurs.

Est-ce que de nombreux cas de kala-azar chez l'adulte n'ont pas été méconnus ? Nous avons vu pratiquer, au cours de nos études médicales, de nombreuses ponctions de la rate chez des adultes et dans un cas seulement on a trouvé des leishmanias. Nicolle, en Tunisie, a pratiqué en vain de nombreuses ponctions de rate chez des adultes suspects. Giraud et Massot (*Arch. Med. des Enf.* 1927) écrivent : « Malgré tous nos efforts, nous n'avons pu trouver de cas chez l'adulte, et le cas publié par MM.

Terrien et Bizard à Nantes reste encore le seul autochtone chez l'adulte en France ».

Enfin, en Afrique du Nord, tout au moins, les adultes sont plus facilement examinés que les enfants, ne serait-ce qu'à cause du service militaire, et si quelques cas de kala-azar nous échappent ce doit être surtout chez l'enfant.

D'ailleurs, il faudrait qu'un nombre considérable de cas chez l'adulte nous aient échappé pour obtenir des pourcentages semblables à ceux des Indes; c'est ainsi que pour les 2.189 cas que nous avons relevés au-dessous de 5 ans, nous aurions dû avoir un chiffre total de 31.271 cas de kala-azar, et non pas 2.306.

Enfin, une observation de kala-azar chez l'enfant est actuellement une chose banale, au contraire les observations sont encore rares chez l'adulte et l'on néglige certainement moins de les publier que celles qui concernent des enfants.

Pour toutes ces raisons, nous croyons donc que nous pourrons comparer la statistique que nous avons établie avec celles des autres foyers de kala-azar.

CHINE

On écrit souvent que le kala-azar en Chine atteint sur tout des enfants. En effet, en lisant les anciennes publications de Leslie, Saville, Jérusalemly on a bien cette impression. Aspland et Graham, dans le *China Medical Journal* en 1911 opposaient le kala-azar indien qui atteint les enfants comme les adultes, au kala-azar chinois qui à Pékin n'atteint que les enfants et jusqu'à 10 ans seulement, la plupart étant frappés de 5 à 6 ans.

Cependant, il semble qu'au fur et à mesure que les observations se sont multipliées elles aient infirmé les premières impressions.

Cochran publiait en 1913 dans le *Jl of Lond. Schol Trop. Med.* la statistique suivante établie dans le district de Huai-Yan.

27 cas	de 1 à 10 ans
24 cas	de 10 à 20 ans
18 cas	de 21 à 30 ans
11 cas	de 31 à 40 ans
3 cas	de 41 à 50 ans.

—

83

En 1923, Young (In Napier) rassembla 762 cas pris dans divers foyers chinois et établit la statistique suivante :

1 à 10 ans	31,5 %
11 à 20 ans	40,1 %
21 à 30 ans	18,4 %
31 à 40 ans	7,9 %
41 à 50 ans	1,8 %
51 à 60 ans	0,3 %.

Patton et Hindle ont présenté à la « Royal society's K-A Commissions » en 1927 la statistique suivante (établie d'après 301 cas) sur le kala-azar à Shantung :

1/3	de 1 à 10 ans
1/3	de 10 à 20 ans
20 %	de 20 à 30 ans
10 %	après 30 ans.

Il est donc plus vraisemblable d'admettre qu'en Chine le kala-azar atteint avec une égale fréquence les enfants et les adultes comme aux Indes.

TURKESTAN

Artamanoff (Russian Jl Trop. Med. 1929, analysé dans le Bull. Inst. Pasteur 1930) écrit que de 1924 à 1928 510 cas de kala-azar ont été observés dans l'Asie Centrale; 96 cas, soit 1/3 chez des enfants de 1 à 2 ans, 64 soit 1/5 chez des enfants de 2 à 3 ans, puis les cas deviennent plus rares et de 12 à 18 ans, il n'a pu en relever que 16.

Nous avons dressé le tableau suivant d'après une statistique de Artamanoff (Arch. f. Sch. U. Trop. Hyg. 1927) qui comprend 138 cas observés à Samarkand de 1924 à 1926, d'après une statistique de Yakimoff (Bull. Soc. Path. Exot. 1915) et d'après les observations de

Petrow, Aldheim, Moschkowsky, etc...

Age	Nombre de cas
Moins de 1 an	16
1 an	49
2 ans	37
3 ans	15
4 ans	9
5 ans	2
6 ans	6
7 ans	5
8 ans	2
9 ans	4
10 ans	5
11 ans	1
12 ans	1
13 ans	3
14 ans	3
16 ans	1
17 ans	2
19 ans	2
20 ans	2
21 ans	1
24 ans	1
26 ans	1
27 ans	1
28 ans	1
29 ans	1
30 ans	1
32 ans	1
34 ans	1
38 ans	1
Total	175

INDEX

Nous empruntons au livre de Napier les statistiques suivantes :

	Bengal	Assam	Calcutta	Sud de l'Inde
	°/o	°/o	°/o	°/o
Moins de 1 an.		0.06	0.26	5 au dessous de 3 ans.
« « 5 ans	8	9.3	4.5	37 de 3 à 10 ans.
De 5 à 10 ans.	29	21.4	16.4	41 de 10 à 20 ans.
De 10 à 15 ans.	23	20.5	23.8	10.5 de 20 à 40 ans.
De 15 à 20 ans.	17	17.3	17.4	3.4
De 20 à 30 ans.	14	18	22.6	
De 30 à 40 ans.	7	9.7	10	
Au dess. de 40 an.	2	3.8	5.2	
Nombre de cas d'après lequel ce pourcentage a été établi	1599	16524	3123	216

	Foyer Méditerranéen	Turkes-tan	Chine	Indes **
	‰	‰	‰	‰
Moins de 1 an.	12.8	9		
1 an.	50.2	28 - 33 *		
2 an.	17.3	21 - 20		
Au dessous de 5 ans.	91.9	7.2		
Au dessous de 10 ans	98	82.9	31.5	33.11
De 10 à 20 ans.	0.91	10.29	40.1	39.6
De 20 à 30 ans.	0.68	4.5	18.1	18

On voit que des quatre foyers de kala-azar connus, deux, le foyer Méditerranéen et celui du Turkestan, sont caractérisés par l'atteinte prépondérante des enfants, et deux, les foyers chinois et indien, par la fréquence à peu près la même à tout âge.

* Chiffres d'Artamanoff.

** Moyenne des trois premières statistiques.

ETUDE CLINIQUE

I. — SYMPTOMES

Le kala-azar étant une affection du tissu reticulo-endothélial, et le tissu reticulo-endothélial étant répandu dans tout l'organisme, on conçoit facilement que les symptômes de cette maladie soient très nombreux, que chaque organe puisse exprimer sa souffrance. Il est cependant quatre symptômes : la fièvre, l'anémie, la splénomégalie et l'hépatomégalie que l'on retrouve dans toutes les observations de la forme habituelle, de la forme la plus fréquente de la maladie : nous les appellerons les symptômes majeurs du kala-azar. Il s'y ajoute toujours quand la maladie évolue depuis un certain temps, un état cachectique. Les autres symptômes sont inconstants, mais certains d'entre eux sont importants soit par leur gravité, soit par l'appui qu'ils apportent au diagnostic.

Tous les cas de kala-azar se présentent avec le même aspect clinique qu'ils aient été contractés en Chine, aux Indes, au Turkestan ou dans le bassin méditerranéen. Ils sont identiques chez l'enfant et l'adulte. Certes, nous n'avons pas trouvé dans la vingtaine d'observations de kala-azar méditerranéen chez l'adulte que nous avons pu consulter tous les symptômes qui ont été décrits dans cette maladie. Mais ces symptômes que nous n'avons pas rencontrés chez l'adulte — ce sont d'ailleurs des symptômes inconstants — existent chez l'enfant où ils sont

produits par le même virus. Leur absence s'explique donc plus logiquement par la petite quantité d'observations publiées, que par l'existence d'une forme spéciale à l'adulte. Tant que le nombre de cas ne sera pas plus élevé chez ce dernier, tant qu'on ne pourra pas juger les choses avec un recul suffisant il sera au moins prudent d'observer une certaine réserve sur ce point, sous peine d'être peut-être démenti par les faits.

FORME COMMUNE

La forme la plus habituelle du kala-azar a une évolution subaiguë ou chronique qui s'échelonne sur plusieurs mois. On peut lui distinguer quatre périodes : d'incubation, de début, d'état et de terminaison.

a) *Période d'incubation.*

Les chiffres les plus variés ont été donnés sur la durée de cette période d'incubation. La plupart des malades séjournant depuis leur enfance dans une région endémique le moment, les circonstances de la contamination étant le plus souvent inconnus, il est difficile de connaître la durée de l'incubation du kala-azar.

On a essayé de connaître la durée minima en recherchant combien de temps après son arrivée dans une zone où le kala-azar est endémique, un étranger était tombé malade. Les chiffres les plus bas sont ceux de Manson : 10 jours (il est vrai que Low corrigeant ce chiffre le porte à 20) de Muir : 14 jours et de Bramachari : 1 mois.

Inversement on a essayé de connaître la durée maxima de cette période d'incubation en recherchant combien de temps après avoir quitté une zone endémique un malade avait présenté les premiers symptômes de kala-azar. Dans un cas de Napier cette durée a été de 18 mois. Dans l'observation d'Esbach que nous reproduisons, elle a été de 35 mois. Une observation de Migone concerne un Ita-

lien de 47 ans qui a présenté les premiers symptômes du kala-azar 12 ans après avoir quitté l'Italie pour l'Amérique du Sud (où il n'y a que trois autres cas de leishmaniose viscérale). S'agit-il dans ce cas d'une période d'incubation particulièrement longue ? Nous nous gardons bien de l'affirmer.

En somme, la période d'incubation peut durer de quelques jours à quelques mois, mais, en dehors des chiffres extrêmes que nous connaissons grâce à des circonstances favorables, nous ignorons quelle peut être la durée habituelle de l'incubation du kala-azar.

b) *Période d'invasion.*

Il est fréquent que le médecin ne soit pas consulté dès le début de la maladie et, dans bien des cas, ce n'est que par l'interrogatoire que nous pouvons savoir comment le début s'est fait, et encore ne pouvons-nous connaître ainsi que les symptômes fonctionnels et généraux.

Carmichael Low (Trans. of the Roy Soc. of Trop. Med a Hyg. 1929) a eu la chance d'observer un cas de kala-azar tout à fait à son début. Il s'agissait d'un homme de 20 ans, hospitalisé pour fièvre intermittente. L'examen du malade ne montrait rien d'anormal, le foie et la rate en particulier n'étaient pas hypertrophiés. Le nombre de globules rouges était de 3.760.000, celui des globules blancs de 8.000, avec la formule suivante :

Poly 55,
G. Mono 6,
Lympho 37,
Eosinophiles 2.

Ce n'est que neuf semaines plus tard qu'une ponction du foie décéla la présence de leishmanias ; pendant cette période, surtout vers la fin, la rate était devenue palpable.

La fièvre est habituellement le premier symptôme qui attire l'attention du malade. On distingue suivant l'aspect de cette fièvre d'invasion deux types de début :

un début à *type typhoïde*,

un début à *type palustre*.

Ce dernier a seul été relevé dans nos observations concernant l'adulte. La fièvre survenait par accès simulant plus ou moins complètement l'accès palustre : début brutal par un frisson violent, suivi d'une période où la température est normale, puis de chaleur intense, enfin défervescence avec sueurs. En réalité tous ces éléments ne sont pas toujours présents, les sueurs et en particulier le frisson peuvent manquer. Les premiers accès peuvent sembler s'arrêter sous l'influence de la quinine, mais bientôt ils réapparaissent et on est forcé de reconnaître l'inefficacité de cette thérapeutique. Dans l'autre mode de début la fièvre est continue, si on a l'occasion d'observer le malade on peut constater que les symptômes principaux de la fièvre typhoïde manquent (stupeur, exanthème, syndrome digestif, dissociation du pouls et de la température. Il y a des anomalies de la courbe thermique, mais il reste à discuter le diagnostic de toutes les autres infections générales.

Des troubles généraux peuvent marquer le début de la maladie. C'est le cas de l'observation de Terrien. Le malade est pris insidieusement, progressivement, de malaises vagues, de lassitude qui vont en augmentant et l'incitent à consulter le médecin quand ils ont atteint une certaine intensité, à moins qu'un autre symptôme ne l'ait effrayé plus tôt.

Les *troubles digestifs*, diarrhée banale ou dysentérieforme, qui attirent si souvent l'attention chez l'enfant ne sont pas relevés à la période de début dans nos observations.

Ces différents symptômes peuvent d'ailleurs s'associer dès la période de début, et le malade peut se plaindre en outre de troubles d'importance secondaire : céphalée, anorexie, fatigue, etc...

Si on peut examiner le malade on verra plus ou moins rapidement apparaître les symptômes majeurs du kala-azar ; nous les décrirons à propos des symptômes de la période d'état. Mais nous ne voulons pas quitter ce chapitre sans signaler les renseignements importants qu'on peut recueillir dès cette période ; ce sont :

la présence de deux poussées thermiques le même jour.

L'hypertrophie régulièrement progressive de la rate qui grossit « comme un uterus gravide » (Napier) ;

et enfin des symptômes négatifs : inefficacité de la quinine, impossibilité de faire la preuve d'une autre infection.

c) Période d'état.

Les symptômes du kala-azar sont au complet habituellement quelques semaines après le début. Nous les diviserons en symptômes majeurs, qui sont pratiquement constants et dont la présence est presque indispensable pour qu'on puisse discuter cliniquement le diagnostic de kala-azar et en symptômes accessoires inconstants mais qui ne sont pas toujours négligeables soit par les modifications qu'ils apportent au tableau clinique, soit par leur gravité.

Symptômes majeurs

Ils sont, comme nous l'avons dit, au nombre de quatre : la fièvre, l'anémie, la splénomégalie et l'hépatomégalie.

La fièvre

« Il serait à noter qu'une double élévation de tempéra-

ture dans les 24 heures avec une seule ou une double intermission, se produisant pendant plusieurs mois ne se rencontre pas dans le paludisme, mais est un signe net de kala-azar ». Bramachari.

La fièvre peut en effet prendre dans le kala-azar tous les types connus : intermittent, continu remittent, continu irrégulier : d'ailleurs, tous ces types peuvent se voir successivement chez le même malade. Mais la particularité la plus importante de la fièvre du kala-azar est cette double élévation de température dans les 24 heures. Bramachari en donne la description suivante :

« (a) *Fièvre double quotidienne, avec deux intermittences dans les 24 heures* »

Il y a une élévation de température le matin de très bonne heure accompagnée d'une intermission avant midi, et une deuxième élévation dans la soirée accompagnée d'une intermission avant minuit. Les hauteurs de la température au cours de ces deux élévations ne sont pas nécessairement égales, elles peuvent être ou non accompagnées de frissons ; dans quelques cas ce type de température peut persister pendant toute la durée de la maladie.

(b) *Fièvre quotidienne avec une seule intermittence pendant les 24 heures*

Il y a une élévation de température le matin de très bonne heure, accompagnée d'une intermission comme dans le type précédent. Il se produit une deuxième élévation dans la soirée qui n'est pas suivie d'une intermission, mais d'une rémission. Ce type et le précédent sont fréquemment interchangeables ou peuvent se transformer en un autre type. Ces deux élévations de température peuvent persister pendant des mois.

(c) *Fièvre double rémittente*

Il y a une élévation de température le matin de très bonne heure suivie d'une rémission avant midi ; il y a une élévation dans la soirée suivie d'une rémission avant minuit, mais la température ne revient pas à la normale. Lorsque ce type existe il doit faire penser fortement au kala-azar.

(d) *Fièvre triple quotidienne*

Les élévations de température se produisent environ trois heures avant midi, deux heures après midi, et à huit heures du soir.

(e) Il peut enfin y avoir de nombreuses élévations de température pendant 24 heures, mais cela est très rare. Dans un des cas de l'auteur, il y avait quatre élévations thermiques un jour, et cinq le jour suivant ». Bramachari.

Mais cette double élévation thermique si caractéristique n'est pas constante dans le kala-azar, elle manque même dans la majorité des cas : « A l'hôpital des maladies tropicales Carmichael, où la température est marquée toutes les quatre heures, une double élévation de température bien nette n'est observée que dans moins de 20 % des cas de kala-azar pendant leur séjour à l'hôpital ». Napier.

Quels sont les autres caractères de cette fièvre du kala-azar ? L'inefficacité de la quinine qui frappe quand il s'agit de formes rémittentes. — La façon remarquable dont elle est tolérée par le malade dit Napier qui prétend qu'avec des températures de 40° certains malades continuent à faire leur travail comme d'habitude, ignorant qu'ils ont de la fièvre.

Enfin, il faut noter que dans les formes intermittentes il peut y avoir ou non des frissons, que les accès peu-

vent être quotidiens (apparaissant à la même heure ou, ce qui est plus fréquent à une heure différente), qu'ils peuvent aussi se produire à intervalles irréguliers.

Nous croyons inutile de décrire tous les détails que peut présenter une courbe thermique ; Bramachari décrit 10 types de fièvre, ceci nous paraît compliquer inutilement la description. Il suffit de savoir que dans le kala-azar tous les types de fièvre peuvent se voir, et qu'ils peuvent se succéder au cours de la maladie.

La splénomégalie

Nous avons déjà signalé le caractère progressif de la splénomégalie, nous le rappellerons car il a une importance sur laquelle Napier et Bramachari sont entièrement d'accord. Nous emprunterons à Bramachari les citations suivantes :

« Les rates dans lesquelles l'hypertrophie est tout à fait hors de proportion avec la durée de la maladie sont plus vraisemblablement dues au kala-azar qu'au paludisme.

Une rate hypertrophiée s'étendant à l'ombilic après une maladie de 3 ou 4 mois est plus vraisemblablement due au kala-azar qu'à la malaria. Une rate très hypertrophiée après une maladie de peu de mois et dont la consistance est molle est vraisemblablement due au kala-azar. »

En somme hypertrophie régulière et rapide sont deux caractères importants. Quel est le degré de cette splénomégalie ? La statistique de Benoylal Mazumdar (Calcutta Med. Jl 1925) va nous en donner une idée. Sur 201 cas il a trouvé :

une rate palpable dans 4 cas,

une rate modérément hypertrophiée dans 153 cas,

une rate arrivant à l'ombilic ou à son voisinage dans 40 cas,

une rate arrivant à la symphyse dans 4 cas.

Dans les observations que nous rapportons plus loin la splénomégalie est le plus souvent considérable.

Napier insiste sur la mollesse de cette rate. Yakimoff a au contraire trouvé une dureté considérable, ce sont des rates de fer suivant son expression. En réalité tout dépend du moment de l'examen : la rate est molle au début, et durcit au fur et à mesure que la maladie se prolonge.

La sensibilité douloureuse est rare ; pas plus de 5 % des cas pour Napier. Parfois des infarctus se traduisent par une douleur soudaine qui persiste pendant quelques jours.

Cette hypertrophie peut augmenter même pendant les périodes où la fièvre s'est arrêtée. Nous avons insisté sur sa progression régulière, mais certaines influences peuvent l'interrompre et même faire régresser momentanément la splénomégalie ; ce sont un meloena, une diarrhée grave, une pneumonie, un chancre buccal, etc...

L'hépatomégalie

Le foie est augmenté de volume dans 88 % des cas, et cette hypertrophie est précocce. Le foie, mou au début, devient dur dans les cas chroniques par suite du processus de cirrhose dont il est le siège. Parfois, il est légèrement sensible, mais jamais autant que dans un abcès du foie.

L'anémie

L'anémie se traduit par la pâleur de la peau et des muqueuses. Le teint des malades a donné lieu aux descriptions les plus variées.

« Lorsqu'on examine un malade atteint de leishmaniose c'est la couleur de la peau qui frappe d'abord : cette peau a la même couleur que les vieilles bougies de cire

que l'on emploie dans les églises et qui deviennent jaunâtres avec le temps ». (Yakimoff Bull. Soc. Path. Exot. 1915). D'Astros, Giraud et Raybaud emploient l'expression de pâleur verdâtre. D'autres auteurs considèrent une pâleur blanc mat, une pâleur de lait comme assez caractéristique. « L'anémie au contraire paraît avoir un caractère assez spécial : le teint blanc laiteux se distingue du teint terreux de l'anémie palustre et se différencie de l'anémie cireuse propre à d'autres infections ». (D'Oelnitz, Dumas, Liotard et Puech. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris). Et Gérard s'étonne dans un de ces cas de ne pas l'observer «...on constate une pâleur assez grande de tous les téguments mais pas aussi blanc mat que celle qui fait penser au kala-azar ». Arch. Inst. Past. Tunis 1925.

Ce n'est pas la pâleur terreuse ni le teint de certaines anémies disent Weill et Chevalier (Rev. Med. Chir. des Mal. du Foie, 1927). Cependant le malade de Carnot et Libert avait des « téguments pâles, décolorés, un peu terreux » et chez la malade de Klippel et Monnier-Vinard « Le teint est terreux ». Nous avons insisté sur le teint des malades pour montrer qu'il est assez variable et qu'on ne peut compter absolument sur lui pour faire le diagnostic.

C'est surtout l'examen du sang qui nous donnera des renseignements de premier ordre. On trouve dans les cas types une anémie avec leucopénie et mononucléose.

Le chiffre des globules rouges dans les cas où la maladie est bien établie oscille fréquemment autour de deux millions et demi. On peut trouver de l'anisocytose, de la poikilocytose, des normoblastes.

Le taux d'hémoglobine est également abaissé.

La leucopénie est au moins la règle ; il est exceptionnel de trouver un chiffre de globules blancs normal ou

augmenté. Canata est en contradiction avec la plupart des auteurs quand il prétend que dans 31,1 % des cas la leucocytose est normale, et dans 6,7 % des cas elle est légèrement augmentée. Quand, au cours d'un cas de kala-azar confirmé, on ne trouve pas de leucopénie il faut se méfier de l'influence d'une infection associée. La formule est habituellement inversée, le nombre des polynucléaires peut être inférieur à 50 %. Il n'y a pas d'éosinophiles ou tout au plus 1 %. Quelquefois, il y a des myélocytes (3 % dans l'observation de Mollow), des cellules de Rieder.

Symptômes accessoires

La diarrhée banale ou dysentérique est fréquente, certains auteurs ont pensé que c'était un symptôme essentiel du kala-azar. Napier et Bramachari pensent qu'il s'agit au moins dans la majorité des cas d'une infection dysentérique (à bacilles ou à amibes) surajoutée. Mais ils observent des malades vivant dans un pays où ces dysenteries sont endémiques et il n'y a rien d'étonnant à ce qu'ils rencontrent des parasites, leur présence ne permet en rien de rejeter le rôle des leishmanias. C'est dans le bassin méditerranéen qu'il faudrait essayer de résoudre ce problème, mais dans la majorité des observations l'examen des selles au point de vue parasitologique n'a pas été fait. Les recherches de Marrian-Perry qui a décelé des leishmanias dans la paroi intestinale montrent l'intérêt qu'il y aurait à préciser le rôle des leishmanias dans la pathogénie de ces troubles coliques.

L'œdème est assez fréquent. Il s'agit tantôt d'un œdème transitoire des pieds et des chevilles, tantôt d'un véritable anasarque. Napier dit l'avoir trouvé dans 16 % des cas chez 300 malades, et encore certains prétendaient en avoir eu avant d'avoir été observés par lui.

Une localisation tout à fait curieuse de l'œdème est s.

localisation au larynx. Nicolle écrit à ce propos au sujet de 10 cas de kala-azar tunisiens. (Arch. Inst. Past. Tunis 1909) :

« L'enfant a succombé à des phénomènes de dyspnée aiguë. Ce mode de terminaison paraît assez fréquent dans le kala-azar infantile, puisque c'est la troisième fois que nous l'observons. Il s'agit selon toute vraisemblance de phénomènes d'œdème de la glotte analogues aux œdèmes transitoires qui constituent un des symptômes les plus typiques du kala-azar ».

Napier écrit également dans son livre :

« L'œdème de la glotte est une complication relativement rare, mais dans trois cas où l'auteur l'observa, elle se montra rapidement fatale ».

La cause de ces œdèmes n'est pas toujours évidente. Quand ils sont associés à de l'albuminurie et à de la cylindrurie, on peut les rattacher logiquement à une néphrite. Mais quand il n'y a que des traces d'albumine ou même pas du tout dans les urines, la pathogénie de ces œdèmes est obscure. Il y aurait intérêt à rechercher dans ces cas les facteurs extra-rénaux des œdèmes en particulier à doser les albumines du sérum qui sont si souvent modifiées dans les anémies importantes.

Le syndrome hémorragique se traduit par ordre de fréquence : par des épistaxis, puis des gingivorrhagies, du purpura et enfin des hémorrhagies viscérales.

Parfois ce syndrome a pris une allure aiguë, réalisant le tableau du purpura fulminans de Henoch.

Les ecchymoses se produisent facilement.

Parmi les hémorrhagies viscérales nous citerons le méloena car nous en avons peut-être un exemple dans le cas rapporté par Cochez, et les hémorrhagies rétinienues dont nous rapportons une observation de Cristomanos.

Cet auteur en avait observé un autre cas chez un en-

fant. Bhaduri en fait une étude d'ensemble dans le Calcutta Medical Journal de 1925.

« Parmi les complications habituelles du kala-azar, l'hémorrhagie de la rétine est la plus importante et ne se présente pas fréquemment. S.-K. Ganguli le premier rapporta le cas d'une hémorrhagie de la rétine chez un malade atteint de kala-azar. Sing nota l'hémorrhagie chez deux malades dans une série de vingt cas. Il décrivit les modifications fondamentales et conclut qu'il existait un rapport défini avec le degré de l'anémie ». « Des faits mis à notre disposition on déduira que : 1° l'hémorrhagie de la rétine se montre chez des patients arrivés à un taux bas d'hémoglobine, ce que confirment les observations de Ling et de See » et l'auteur donne un tableau où sont comparées les hémorrhagies de la rétine dans le paludisme et le kala-azar.

Par quel mécanisme se produisent ces hémorrhagies ? S'agit-il dans l'hématémèse du malade de Meslay-Coirre et Cochez d'un ulcère à leishmania (Banerjee a trouvé des leishmanias dans la paroi d'un ulcère gastrique).

S'agit-il d'un syndrome hémogénique comme peut le faire penser la diminution des plaquettes sanguines observée dans ce même cas de Meslay-Coirre et Cochez et dans le cas de Mollow ? De nouvelles recherches sont nécessaires pour résoudre ce problème.

Les ganglions sont quelquefois hypertrophiés. Cochran (Jl of. London School Trop. Med. 1913) a montré qu'ils contenaient des leishmanias, et il préconise l'excision d'un ganglion pour y rechercher les parasites. Ce sont les ganglions de l'aisselle et de l'aîne qui sont hypertrophiés. Il n'y a jamais de périadenite ni de suppuration. Ils sont indolores. D'Oelnitz, Ballestre et Daumas ont observé chez une fillette de trois ans des signes d'adénopathie trachéo-bronchique. (Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1922).

Ulcères cutanés. — Nous insisterons sur leur importance dans un autre chapitre. Meslay-Coirre et Cochez se demandent si les ulcères qu'a présentés leur malade n'étaient pas de nature leishmanienne et n'ont pas été la porte d'entrée des parasites. Nous retrouverons des ulcères dans l'observation de Mollow, mais malheureusement sans examen bactériologique. La présence de leishmanias est notée par Yakimoff, Artamanoff, nous aurons l'occasion d'y revenir.

La mélanodermie. — On s'attendrait à la trouver au nombre des symptômes cardinaux puisqu'elle a donné son nom à la maladie. Si nous la décrivons avec les derniers symptômes c'est pour marquer le peu d'importance qu'elle a à cause de sa rareté. Nous en rapporterons une observation chez un adulte. Lignos (Bul. Soc. Path. Exot. 1913) en a observé un cas chez un enfant. Quand elle existe, elle a une intensité variable selon les cas. Elle est plus marquée chez les races à peau foncée. Son maximum se trouve sur le front, les tempes et autour des lèvres. Les deux cas que nous citons contredisent l'affirmation que ce syndrome n'existe pas chez les européens « pur sang ». On ne connaît guère sa pathogénie, peut-être que les recherches de Loeper sur les déchets de l'hémolyse l'expliqueront.

Nous terminerons enfin cet exposé par tous ces petits signes qui ne méritent guère plus qu'une citation. Cependant la maigreur, la rareté des cheveux, les battements dans le cou des carotides, la tachycardie, la céphalée même en dehors de la fièvre, doivent, d'après Napier, orienter vers le diagnostic de kala-azar. L'amaigrissement, l'asthénie considérable ne sont pas constants, ils peuvent n'apparaître qu'à la période terminale.

L'ictère est d'une extrême rareté. Bramachari n'en parle pas, Napier dit qu'il n'est pas exceptionnel quoiqu'il soit passager. Dans les cas méditerranéens nous ne l'avons vu cité que dans l'observation de Bravo y Frios (Arch. Esp. de Pédriatria, 1921).

La peau est sèche, des érythèmes variés peuvent se produire. Des éruptions vésiculeuses ou bulleuses apparaissent parfois; Laveran en donne une excellente description dans son traité, les éléments éruptifs en nombre variable siègent surtout sur les jambes, ils apparaissent par poussées successives.

Les règles sont souvent supprimées chez les femmes.

L'ascite est très rare, tantôt elle accompagne un anasarque, tantôt elle semble liée à une cirrhose du foie. Nous ne l'avons pas vu mentionnée dans les observations de kala-azar méditerranéen. C'est surtout un signe de la période terminale.

Les souffles anémiques, les battements des jugulaires, l'hypotension, la dilatation ou l'hypertrophie du cœur, sont des symptômes peu importants que l'on peut observer. L'hypocholestérinémie, l'hypocalcémie, l'augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges n'offrent qu'un intérêt médiocre.

La bronchite est un symptôme banal.

La céphalée est variable; pendant la fièvre on peut observer du délire, des soubresauts tendineux, de la carphologie.

Napier signale des ostalgies souvent localisées au tibia

En somme tous les symptômes peuvent être rencontrés, ceci n'a rien d'étonnant puisque, comme nous l'avons dit, il peut y avoir des leishmanias en tous les points de l'organisme.

d) *Terminaison.*

Le kala-azar peut guérir, soit spontanément, soit sous l'influence du traitement. Les symptômes fonctionnels et généraux disparaissent peu à peu ; le malade sent ses forces renaître, il se recoloré, l'appétit revient, la fièvre disparaît peu à peu ainsi que tous les autres symptômes qui pouvaient exister. La rate, le foie reviennent à leur volume normal mais plus lentement. La guérison est habituellement complète, mais, dans certains cas, des sequelles persistent. On peut observer dans cet ordre d'idée une splénomégalie chronique avec anémie intense ; ces symptômes ne s'améliorent pas malgré le traitement par l'antimoine, d'ailleurs les ponctions de la rate sont négatives (jusqu'à quatre dans un cas de Napier). Cet auteur a observé la persistance de cet état, sans le moindre changement, pendant une durée de cinq ans chez un ancien malade de Rogers.

Une cirrhose hépatique. Napier pense que certaines cirrhoses avec ascite marquée et splénomégalie sont d'origine leishmanienne bien qu'on ne puisse en faire la preuve bactériologique, ni thérapeutique.

Enfin, il est une lésion tout à fait curieuse découverte par Bramachari en 1922, et que les auteurs anglais désignent sous le nom de post-kala-azar dermal leishmaniasis. Ces lésions cutanées apparaissent généralement 1 an après la cessation du traitement par l'antimoine et la disparition des symptômes du kala-azar. On voit des taches blanches se montrer sur la face, le tronc et les extrémités ; puis deux ans environ après la guérison, apparaissent, sur ces zones dépigmentées, des papules et des nodules papillomateux, en même temps de nouvelles macules blanchâtres font éruption. Il n'y a jamais d'ulcération, ni de troubles sensitifs. On trouve des leishmanias dans ces lésions, soit sur une coupe histologique,

soit en ensemençant sur milieu NNN le sang retiré par ponction de ces nodules.

On ne trouve aucune leishmania ni dans la rate, ni dans le sang périphérique.

L'examen hématologique montre un nombre à peu près normal des globules blancs et, sans inversion de la formule, il y a de l'éosinophilie. « Acton et Napier, Ind. J1 Med. Res. 1927 ». La guérison sous l'influence du traitement est lente, les nodules s'affaissent, mais les taches blanches persistent.

L'évolution du kala-azar peut aussi être mortelle. Il y a toujours une aggravation de l'état général, le malade meurt dans un état de cachexie extrême. L'amaigrissement est très prononcé, les muscles, le panicle adipeux ont disparu ; l'asthénie est considérable, le malade ne peut plus quitter son lit, la pâleur de la peau et des muqueuses a augmenté, la rate hypertrophiée déforme parfois le ventre, il y a un contraste frappant entre cette tuméfaction de l'abdomen et l'émaciation du reste de l'organisme.

Dans certains cas c'est seulement à cette époque qu'apparaissent les symptômes inconstants que nous avons décrits : œdèmes, purpura, dysenterie. La fièvre peut disparaître à la période terminale.

La mort se produit parfois sous l'influence d'un des phénomènes habituels de la maladie : syndrome hémorragique, œdème de la glotte. Plus souvent elle survient par suite des progrès de la cachexie, de l'affaiblissement général de l'organisme, ou sous l'influence d'une infection intercurrente.

Mais il est une complication qu'on ne voit guère qu'à la période terminale : c'est le « cancrum oris ». Les auteurs anglais désignent sous ce nom une stomatite ulcéreuse, un noma qui produit de vastes délabrements des

joues, des gencives. L'infection peut se propager, entraînant une nécrose des maxillaires, une méningite. Parfois le chancre buccal est la cause d'une hémorrhagie grave.

On a prétendu pendant un certain temps que le noma n'existait pas dans le kala-azar méditerranéen, ce qui est inexact puisque d'assez nombreux cas en ont été publiés : « Cortesi et Lévy ; Sergent, Lombard et Quilichini, etc » Et même Elliot l'aurait observé chez un adulte.

FORMES CLINIQUES

I. — *Formes évolutives.*

On distingue d'après l'évolution :

Une forme aiguë

dans laquelle la maladie aboutit rapidement à la cachexie et entraîne la mort en un mois ou deux, plus rarement en quelques semaines seulement. Elle se voit surtout pendant les épidémies. D'après Napier, cette forme se verrait fréquemment chez les chinois à Calcutta mais elle céderait facilement au traitement.

Forme subaiguë.

C'est celle que nous avons prise comme type de description.

Forme chronique.

Comme la forme précédente, on l'observe dans les cas endémiques surtout. La maladie dure deux à trois ans, dans un cas de Bramachari l'évolution ne s'est faite qu'en cinq ans.

Forme rémittente.

L'évolution du kala-azar peut ne pas être continue. On connaît depuis longtemps ces rémissions de courte durée qu'on peut voir soit au début, soit pendant l'évolution

de la maladie. A propos d'une observation que nous rapporterons plus loin, Klippel et Monier-Vinard insistent sur la valeur diagnostique de la rémission qui s'était produite au début : « De plus Castellani et Chambers dans leur *Traité de pathologie tropicale* indiquent à la suite de Rogers que la courbe fébrile de la leishmaniose viscérale évolue dans son ensemble suivant un certain cycle : après une phase initiale il se produit une accalmie spontanée de 2 à 3 semaines, puis la fièvre se rallume et se présente sous forme de plusieurs accès quotidiens. La courbe thermique de notre malade réalisait exactement ce cycle ». Nous n'attribuons pas une grande valeur diagnostique à cette évolution parce qu'elle peut se rencontrer aussi dans le paludisme. Napier écrit également dans son livre : « Dans le courant de l'année dernière à l'hôpital Carmichael, des malades ont été observés pendant de longues périodes (jusqu'à deux mois) et plus de la moitié d'entre eux qui avaient été admis avec une température élevée, sans aucun traitement spécifique, n'ont plus eu de fièvre pendant des périodes de quelques jours ».

Mais nous voulons surtout attirer l'attention sur des rémissions de longue durée dont nous trouvons de façon indiscutable des exemples dans les observations de Burnet et Masselot et de Carnot et Libert.

Dans la première, la malade a présenté en août, septembre et octobre 1923, de la fièvre à type intermittent avec splénomégalie, anémie et cachexie extrême. La malade guérit contre toute attente, et resta bien portante jusqu'en novembre 1924 où elle présenta une nouvelle poussée au cours de laquelle le kala-azar fut reconnu.

Dans la deuxième observation la rémission fut incomplète ; « fatigué, anémié, légèrement fébrile de temps à autre, il ne fut durant toute cette année pas vraiment

malade et put travailler et exercer son métier de charretier à Paris ».

Nous pouvons affirmer dans ces deux cas qu'il s'agit d'une rémission dans l'évolution du kala-azar et non pas d'une attaque de paludisme, ou de toute autre maladie fébrile, suivie plusieurs mois après par le début du kala-azar. Dans l'observation de Burnet et Masselot, en effet, aucune autre infection n'avait pu être découverte lors de la première poussée, le paludisme en particulier a pu être éliminé par les recherches microscopiques et par l'épreuve du traitement. Dans l'observation de Carnot et Libert c'est la même maladie qui, après une longue période de demi-sommeil, a présenté une recrudescence au cours de laquelle le kala-azar fut reconnu.

Ces rémissions correspondent peut-être à ce que Bramachari appelle : la période de fièvre secondaire légère ou d'apyrexie. Nous n'oserions l'affirmer toutefois, car il n'en donne pas une description très précise.

Ces rémissions sont-elle fréquentes ?

Il est difficile de le dire. On trouvera en effet une longue évolution intermittente dans l'observation de notre maître Monsieur le Professeur Aubry, dans l'observation de Mollow, mais nous ne pouvons éliminer de façon absolue le paludisme dans ces cas. On peut par contre affirmer qu'elles ne sont pas constantes, les autres observations le démontrent.

Il nous semble en tout cas qu'on peut individualiser une forme de kala-azar caractérisée par de longues rémissions.

II. — *Formes symptomatiques.*

Forme simple.

Cette forme, la plus fréquente se réduit à peu de cho-

se près aux quatre symptômes essentiels du kala-azar : fièvre, anémie, splénomégalie, hépatomégalie ; en plus le malade, peut présenter, ou non, des symptômes tout à fait banaux tels que céphalée, anorexie, etc.

Formes complexes.

Aux quatre symptômes essentiels s'ajoutent des symptômes inconstants :
hémorrhagies, dysenteries, œdèmes, adénopathie, etc.

Formes incomplètes.

Ce sont des formes dans lesquelles manque un des symptômes cardinaux. On peut distinguer les formes suivantes :

Forme sans splénomégalie

Cette forme a été observée aux Indes « dans des cas extrêmement rares, il peut n'y avoir que peu ou pas d'hypertrophie de la rate comme cela a été observé en Assam par Dodds Price, et par d'autres dans une autre région endémique ». Bramachari.

On l'a observée aussi dans le bassin méditerranéen. « Il y a généralement une hypertrophie progressive de la rate, mais Dionysi a observé que cela pouvait manquer tout à fait ». Bramachari.

L'absence de splénomégalie se voit aussi selon Napier dans des formes où l'hépatomégalie est importante ; « le foie paraît supporter le choc de la maladie et est très remarquablement augmenté de volume » Napier.

Il est intéressant de noter qu'une hépatomégalie considérable s'est produite chez la malade de Lemierre, Kindberg et Bernard après splénectomie, en une vingtaine de jours. (Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1925).

Forme sans hépatomégalie

L'hépatomégalie n'existe que dans 88 % des cas. Chez l'enfant l'hypertrophie du foie manque assez souvent.

Forme sans splénomégalie ni hépatomégalie

Il y a des cas de kala-azar difficiles à diagnostiquer, dit Shortt, car l'hypertrophie de la rate et du foie font défaut. Dans un cas cet auteur, à cause de l'aspect général du malade qui rappelait celui du kala-azar, ensemença le produit d'une ponction hépatique et les urines, et des leishmanias se développèrent sur les milieux de culture. (Ind. JI Med. Res. 1923).

Forme apyrétique

Turkhud, Krishnan et Iyer, ont observé des cas de kala-azar apyrétiques leur attention ayant été seulement attirée par la splénomégalie que présentaient ces malades. Ils les considèrent comme des porteurs de germes (Ind. JI Med. Res. 1926).

Ne s'agit-il pas de rémissions prolongées comme celles que nous avons décrites ?

Il faut d'ailleurs être très circonspect avant d'affirmer qu'un malade atteint de kala-azar n'a pas de fièvre, ou tout au moins une fébricule. Napier insiste beaucoup sur la nécessité de prendre la température la nuit, car il a observé que des malades, dont la fièvre régressait spontanément, présentaient vers minuit une légère élévation thermique que le malade ignorait complètement. Même dans les cas traités par l'antimoine et en voie de guérison c'est cette poussée nocturne qui persiste le plus longtemps.

Et il ne faut pas oublier, quand on interroge un ma-

lade, que la fièvre du kala-azar est parfois bien supportée et totalement ignorée du malade.

Forme latente

L'organisme humain peut-il héberger des leishmanias sans en souffrir, sans présenter le moindre trouble ? Weill et Chevalier interprètent ainsi l'observation de Castellani qui trouva des leishmanias dans la rate d'un Sénégalais décédé d'une pneumonie. Mais la rate était à peine augmentée de volume, rien ne prouve que le kala-azar ne se serait pas déclaré plus tard.

Les cas dans lesquels la période d'incubation dure plusieurs mois (dans le cas d'Esbach) montrent que le corps humain peut tolérer des leishmanias très longtemps sans en souffrir. Tout au moins sans présenter de troubles fonctionnels ni généraux, car rien ne prouve qu'on n'aurait pas constaté, par exemple, une légère splénomégalie. Ces malades dont l'incubation a été de si longue durée ne sont-ils pas des porteurs de germe dont les réactions de défense ont fléchi pour une raison quelconque ? On peut faire à ce sujet toutes sortes de suppositions.

Faut-il multiplier les formes symptomatiques ? Nous croyons inutile : la division en formes simples, complexes et incomplètes, nous paraît répondre à toutes les éventualités. N'est-il pas exagéré d'isoler une forme rénale parce que des leishmanias ont pu être décelées parfois par culture dans les urines et qu'un malade de Knowles est mort de néphrite aiguë avec anurie ? On a décrit une forme méningitique, moins heureux que ces auteurs dans nos recherches bibliographiques nous n'en avons trouvé qu'un seul cas : Basile, La Cava et Visentinio « *Sopra un caso di leptomeningite da leishmania. Atti della reale Accad. dei. Lincei. 1911* ». Les leishmanias peuvent se localiser partout où il y a du tissu réticu-

lo-endothélial, autrement dit sur n'importe quel organe; elles peuvent aussi être entraînées en même temps que les globules blancs qu'elles parasitent, c'est le cas des leishmanias que l'on trouve dans les phlyctènes des vésicatoires. Aussi nous ne considérerons comme complications que les lésions dues à une infection surajoutée, par exemple : tuberculose, dysenteries amibienne ou bacillaires, otite, pneumonie et bronchopneumonie. Le noma est une complication assez particulière au kala-azar, et si les leishmanias se localisent les premières sur les muqueuses buccales (leur présence dans un cas de Gabbi permet de faire cette hypothèse) l'infection secondaire ne tarde pas à jouer le principal rôle.

III. — *Formes associées.*

Le kala-azar et le paludisme sévissant dans les mêmes régions, il ne faut pas s'étonner qu'un malade puisse présenter à la fois ces deux affections.

« ...Chez les 7 mégalospléniques paludéens ou non qui voulurent bien se prêter à la ponction sanguine de la rate, nous avons trouvé 6 porteurs d'hématozoaires dont un seul était exempt de leishmanias, et dont cinq présentaient à la fois des corps en rosace et des leishmanias typiques ». Hartmann-Keppel, Presse médicale 1923.

D'autres cas d'associations de kala-azar et de paludisme ont été rapportés par Vasile (Pediatria 1927) en Italie, par Mazza (C. R. Soc. Biol. 1926) en Argentine.

Un cas de tuberculose splénique et de kala-azar a été signalé par Salazar de Souza (Arch. Med. des Enfants 1917).

DIAGNOSTIC

I. — *Diagnostic positif*

Dans quels cas doit-on discuter le diagnostic de kala-azar ?

Il devra l'être, dans les régions où cette maladie est épidémique, toutes les fois qu'on se trouvera en présence de fièvre à type palustre, de fièvre à type continu rappelant plus ou moins la fièvre typhoïde, de syndrome dysentérique, d'altération progressive de l'état général.

En somme, excepté les syndromes cardiaques, pulmonaires et nerveuses, tous les autres syndromes peuvent constituer un mode de début du kala-azar, et on doit y penser quand les circonstances étiologiques rendent cette hypothèse plausible. Dans les autres régions endémiques, notamment dans le bassin méditerranéen, on ne peut discuter un diagnostic de la même façon ; les fièvres continues ou intermittentes, les troubles coliques, les altérations de l'état général seront bien plus souvent produites par le paludisme, les typhoïdes, la fièvre de Malte, les dysenteries, la tuberculose, etc... que par le kala-azar. Aussi ce n'est qu'après avoir éliminé toutes ces affections qui sont les plus fréquentes que l'on sera autorisé à pratiquer des ponctions de foie ou de rate.

Ceci nous explique que la plupart des cas de kala-

azar dans la région méditerranéenne n'ont été diagnostiqués qu'à la période d'état, la maladie ayant pu, dans ses débuts, simuler n'importe quelle affection. On devra discuter le diagnostic de kala-azar à la période d'état quand on sera en présence d'un malade présentant les quatre symptômes majeurs que nous avons décrits : fièvre, anémie, splénomégalie, hépatomégalie.

Les formes anormales comme les formes de début seront souvent une surprise d'une ponction de foie ou de rate que l'on se sera résolu à pratiquer en désespoir de cause.

II. — *Diagnostic de laboratoire*

Le diagnostic de kala-azar ne peut être que soupçonné par l'examen clinique, seule la découverte de leishmanias dans l'organisme du malade permet de l'affirmer. C'est un point sur lequel tous les auteurs sont d'accord depuis longtemps ; les méthodes indirectes sont encore trop récentes pour qu'on puisse en connaître exactement la valeur.

La recherche de leishmanias dans le sang périphérique est le procédé le moins dramatique, mais c'est bien là le seul avantage qu'on puisse lui reconnaître. Si on n'a pas la chance de trouver des corps de leishmanias en établissant la formule du malade, il est à notre avis inutile d'insister. Certaines statistiques donnent un nombre impressionnant de résultats positifs, mais en y regardant de plus près on s'aperçoit qu'un nombre considérable de lames ont dû être examinées. Patton sur une série de 84 cas, a bien trouvé des leishmanias dans le sang périphérique chez 74 malades, mais il n'a obtenu un résultat positif :

au premier examen que dans 42 cas,

au deuxième que dans 13 cas,
au troisième que dans 18 cas,
au quatrième que dans 5 cas,
et au cinquième que dans 2 cas

et chaque examen comportait la recherche sur plusieurs lames. Shortt, Sribas Das et Chiranji Sal ont eu 78,70 % de résultats positifs. (358 fois pour 455 malades). Ils n'ont trouvé que 2.168 globules blancs parasités, soit 1,5 par lame de sang, ils ont compté en tout 3.210 leishmanias, soit 2,3 par lame. Autrement dit, en examinant deux lames de sang, qui contiennent plusieurs centaines de globules blancs, on n'a que trois chances de rencontrer des globules parasités. Il faut avoir vraiment trop de chance ou de patience. On a voulu rendre cette recherche plus facile par l'étalement en goutte épaisse. Mukherjee emploie un autre procédé : il laisse sédimenter le sang dans un tube, et il étale pour l'examen le sang qui se dépose au fond du tube. Nicolle et Comte centrifugeaient le sang citraté pour séparer les globules rouges et les globules blancs, mais ils n'ont pas obtenu de cette méthode des résultats aussi satisfaisants qu'ils l'espéraient. D'autres auteurs ont deshémoglobinisé le sang avec une solution d'acide acétique avant de le centrifuger.

La culture du sang sur milieu NNN peut donner des résultats positifs, c'est une méthode simple qu'on néglige peut-être à tort.

La recherche des leishmanias dans les leucocytes de la sérosité d'un vésicatoire a été proposée par Cummins; Nicolle dans trois cas n'a obtenu qu'un résultat positif.

La ponction osseuse ne semble pas offrir d'avantages qui compensent les difficultés qu'elle présente.

L'excision d'un ganglion lymphatique superficiel a été

proposée par Cochran, on peut aussi ponctionner les ganglions.

Enfin, il y a deux organes profonds qu'on ponctionne pour rechercher les parasites, ce sont le foie et la rate.

La recherche des leishmanias peut être faite soit par l'examen d'un étalement après coloration au Giemsa, soit par culture sur milieu NNN.

Quelle est la valeur de tous ces procédés employés pour mettre en évidence la présence de leishmanias ?

L'examen direct du sang est une méthode de valeur médiocre, comme nous l'avons vu ; elle le reste malgré tous les artifices de laboratoire employés. (D'après son expérience personnelle la recherche des parasites dans le sang périphérique prend un temps extrêmement long et elle est fréquemment négative quel que soit le procédé employé, dans un cas au moins 400 leucocytes ont été examinés sans qu'un seul corps de Leishman-Donovan ne soit trouvé) Bramachari.

L'ensemencement du sang périphérique donne de bien meilleurs résultats. Das Gupta a obtenu, dans les cas non traités, une culture positive dans la proportion de 100 %. Bramachari et Maitz sur 440 cas ont obtenu 97 % de résultats positifs.

La ponction de la rate montre des leishmanias avec une très grande fréquence par le simple examen d'un frottis coloré, mais la culture du suc splénique donne encore un peu plus souvent des résultats positifs. D'après Napier on décèle la présence de parasite dans 90 % des cas à l'examen direct, mais il y a des cas où trois et même quatre ponctions sont négatives, cependant dans ces cas l'ensemencement donne une culture de flagellés. Bramachari sur une série de 190 cas a trouvé des leishmanias dans 185 par le simple examen d'un étalement, et dans 190 par culture. Chez les malades en traitement on

obtient plus longtemps des résultats positifs par culture que par l'examen direct.

L'examen direct du suc hépatique peut être négatif alors que l'examen du suc splénique est positif.

La recherche du parasite dans les ganglions n'a pas donné de bons résultats à Bramachari.

En résumé, les meilleurs moyens sont :

l'ensemencement du sang périphérique qui donne un pourcentage important de résultats positifs et qui est facilement accepté par le malade ;

la ponction de la rate avec examen direct ou encore mieux ensemencement du suc retiré.

Ce sont là des moyens à employer couramment.

Peut-on remplacer la recherche du parasite par des moyens indirects de diagnostic : traitement par l'antimoine, réactions de floculation ?

Il est certain qu'un traitement inefficace par l'antimoine ne permet pas d'éliminer le kala-azar ; inversement un traitement efficace permet-il d'affirmer le kala-azar ?

Les réactions de floculation sont-elles toutes spécifiques ? La réaction de Gaté et Papacostas ne l'est certainement pas, la réaction de Chopra et Gupta à l'urée-stibamine peut être rendue positive par l'absorption de quinine (Lebernardie et Laffite B. S. P. E. 1929). Mais l'application du photomètre de Vernes à ces procédés donnera peut-être des résultats plus fidèles.

III. — *Diagnostic différentiel*

Nous ne discuterons que le diagnostic différentiel de la forme commune du kala-azar, et encore du kala-azar à la période d'état. C'est un diagnostic qui se pose en Algérie où les anémies fébriles avec splénomégalie et hé-

patomégalie sont fréquentes. Discuter le diagnostic différentiel des formes de début ou des formes anormales serait dépourvu d'intérêt et très long, car nous serions obligés de revoir presque toute la pathologie. Nous ne discuterons pas non plus les affections de la rate (tumeurs ou leucémies) qu'un examen sanguin permet d'éliminer d'emblée.

1°) La maladie qui ressemble le plus au kala-azar est le paludisme chronique : dans les deux cas, on peut trouver dans le passé du malade des accès fébriles évoluant en trois stades de frisson, de chaleur et de sueurs. Dans le kala-azar les accès peuvent se reproduire avec moins de régularité que dans le paludisme, mais il faut bien s'assurer, avant d'attribuer de l'importance à ce fait, que le malade s'est bien observé et n'a aucune défaillance de mémoire.

Dans le paludisme chronique, comme dans le kala-azar, le malade a une splénomégalie importante, un gros foie lisse et régulier, une anémie intense. L'amaigrissement, les épistaxis, les troubles intestinaux, les œdèmes légers ou généralisés peuvent se rencontrer dans les deux maladies. Cependant on peut constater l'existence de symptômes qui appartiennent plutôt à une maladie qu'à une autre.

C'est ainsi qu'en faveur du paludisme on pourra noter : la lenteur de l'évolution qui s'étendra sur de nombreuses années (8, 10 et même 12 ans), l'absence prolongée de fièvre qui est plus fréquente dans le paludisme chronique que dans le kala-azar. L'ascite, l'ictère sont assez fréquents dans l'infection palustre et, au contraire, exceptionnels dans les leishmanioses, on peut même dire que pratiquement on ne les y rencontre pas. En outre, la formule sanguine peut être différente : s'il est fréquent en effet d'observer chez les paludéens chroniques de la leucopénie avec mononucléose, on peut aussi ob-

server une formule sanguine différente : leucocytose normale ou légèrement augmentée avec polynucléose, choses qui n'existent pratiquement pas dans le kala-azar. Par contre certains signes sont plutôt en faveur du kala-azar : l'adénopathie (quand on a pu éliminer la syphilis et la tuberculose), un syndrome hémorragique important, des ulcérations cutanées chroniques, la mélanodermie. Tous ces signes devront au moins nous faire pratiquer les examens de laboratoire que l'on emploie dans la recherche du kala-azar.

En somme dans bien des cas l'évolution, le tableau clinique du paludisme chronique et du kala-azar sont les mêmes ou ne diffèrent que par des nuances, et ce sont les recherches de laboratoire qui trancheront en dernier ressort.

2°) La splénomégalie bilharzienne (splénomégalie égyptienne) simule d'assez près la leishmaniose et, souvent, avant d'affirmer ce diagnostic, les médecins égyptiens pratiquent une ponction de la rate ; et même Stiven avant de les opérer leur fait 12 injections intraveineuses de 0 gr. 12 d'émétique.

Il est certain que la splénomégalie égyptienne par son début par des troubles dysentériques, par les symptômes qu'elle présente à son deuxième stade : anémie, fièvre, hépatomégalie et splénomégalie, diarrhée, qui existe dans 16 pour 100 des cas, peut simuler absolument la leishmaniose. Mais on peut parfois constater des symptômes qui ne cadrent pas bien avec ce dernier diagnostic.

La fièvre, par exemple, ne se rencontre que dans 29 % des cas, la leucopénie n'existe parfois qu'à une période avancée de la maladie, il peut y avoir de l'éosinophilie, ce qui est relativement rare dans le kala-azar. Enfin, et surtout, l'évolution est absolument différente : la spléno-

mégalie égyptienne aboutit à la cirrhose ascitogène en trois ou quatre ans en général.

La ponction de la rate est encore le meilleur moyen qui puisse tirer d'embarras dans les cas douteux.

Il est intéressant de noter que dans l'observation de Fergusson et Day (in thèse Seif-el-Nasr) il y avait deux rémittences en 24 heures.

3° La syphilis hépato-splénique peut réaliser un syndrome d'anémie splénique, parfois fébrile comme peut l'être toute syphilis hépatique. C'est parfois dans un des éléments du syndrome qu'on trouvera de quoi suspecter la syphilis : le foie, en effet, est assez souvent irrégulier, il peut même être ficelé, ce qui ne se voit pas dans le kala-azar. Dans d'autres cas, c'est l'aveu d'un accident primaire, c'est la constatation de stigmates au niveau de l'aorte, du système nerveux ou des téguments, c'est une réaction de BW positive qui permettront de faire un diagnostic étiologique, ou qui, en tout cas, inciteront à faire un traitement spécifique dont l'efficacité pourra être un argument décisif.

D'ailleurs on trouvera, plus souvent que dans les autres splénomégaties, des symptômes qui cadrent mal avec le diagnostic de kala-azar.

4° La tuberculose de la rate peut se traduire par de la splénomégalie, de l'anémie avec leucopénie et monoaucléose, de la fièvre irrégulière et une hépatomégalie par atteinte secondaire du foie. Mais il s'agit d'une rareté qu'on ne diagnostiquera que par exclusion des autres affections et plus souvent encore après la splénectomie.

5° Il est enfin une catégorie de malades présentant les autres symptômes majeurs du kala-azar que l'on a assez souvent l'occasion d'observer en Algérie. On peut éliminer le kala-azar par la longue évolution de la maladie dans quelques cas, dans d'autres uniquement par les

résultats négatifs de la ponction splénique, mais on ne connaît pas davantage pour cela la nature de ces splénomégalies.

Dans quelques cas on voit apparaître de l'ascite, ce qui réalise un syndrome ou, selon la conception d'autres auteurs, une maladie de Banti entité morbide dont l'étiologie est encore inconnue.

Dans d'autres cas le tableau clinique reste stationnaire et le malade s'en va las de recevoir des soins sans aucun résultat.

S'agit-il dans ces cas de mycose splénique ? Cette étiologie a besoin d'être confirmée par de nouvelles recherches.

CAUSES DES DIFFERENCES EPIDEMIOLOGIQUES DU KALA-AZAR DANS LES REGIONS ASIATIQUES ET MEDITERRANEENNES

Nous avons vu que le kala-azar ne présente pas son maximum de fréquence aux mêmes périodes de la vie dans le bassin méditerranéen et en Asie.

A quoi tient cette différence ? D'où vient l'immunité presque absolue des adultes dans nos régions ?

Cela peut tenir :

au virus,

au mode de transmission de la maladie,

à des différences de terrain.

Nous allons étudier ces trois facteurs.

I. — *Le virus.*

C'est d'abord au virus que l'on a attribué la rareté de la maladie chez l'adulte ; on a cru pendant quelques années à l'existence d'une leishmania particulière : la *Leishmania Infantum*, qui n'était pathogène que pour les enfants. On n'avait en effet, durant quelques années, observé la maladie que chez eux.

« Nous n'avons jamais constaté cette maladie chez des enfants plus âgés de « 4 ans » ou chez l'adulte ; nous concluons donc que la leishmaniose d'Hydra est une ma-

lady spéciale à l'enfance ». Lignos, Bull. de la Soc. de Path. Exot. 1911.

« Les 10 cas de kala-azar tunisiens concernent uniquement de tout jeunes enfants, comptant quelques mois au plus à l'époque de leur infection. La maladie s'affirme donc, ainsi que nous le supposions, différente du kala-azar indien, lequel frappe adultes et enfants ; c'est pourquoi nous lui donnerons désormais le nom de kala-azar infantile ». Nicolle, Bull. de la Soc. de Path. Exot. 1908.

Cependant quelques auteurs, impressionnés par l'identité des symptômes des deux maladies et par l'identité morphologique des deux parasites, sentaient que la séparation des leishmanias du kala-azar en deux espèces reposait sur une base bien fragile : l'âge différent des malades.

On s'efforça pendant plusieurs années à trouver un cas de kala-azar chez l'adulte pour pouvoir réunir ces deux parasites en une même espèce. Les observations de S. Archer et de Gabbi semblèrent supprimer la dernière barrière qui existait entre les kala-azars indien et méditerranéen. Quelques citations feront ressortir l'évolution des idées sur ce sujet.

« Jusqu'à présent la question pouvait se présenter ainsi : d'une part identité complète des symptômes et des lésions, identité morphologique des parasites et de leur distribution : ces faits semblent indiquer que les deux maladies : la méditerranéenne et l'asiatique sont elles-mêmes identiques. D'autre part deux différences capitales :

1°) l'infection frappe indifféremment enfants et adultes dans les Indes.

2°) l'inoculabilité au chien du virus tunisien fait non signalé aux Indes (1).

L'observation présentée par Gabbi d'un cas de kala-azar chez un jeune homme de 18 ans semblerait indiquer que l'un des caractères différentiels possibles des deux maladies n'a point de valeur absolue et que leur identité devient possible ». Nicolle Arch. Inst. Past. Tunis 1909.

« Longtemps, le « kala-azar » n'a pas été noté au-dessus de l'âge de 9 ans 1/2 malgré de très nombreuses ponctions de la rate pratiquées chez des adultes suspects en particulier par l'un de nous ». Nicolle et Anderson, Arch. Inst. Past. Tunis, 1929.

« En Italie comme en Tunisie, la maladie paraît propre à l'enfance ; dans deux cas cependant, il s'agit d'un adolescent de 18 ans et d'un adulte ce qui vient à l'encontre de l'hypothèse de la dualité ». Laveran, leçon publiée dans les Arch. de Med. et Pharm. Navales, 1912.

Au Congrès de Londres de 1913, Nicolle et Laveran s'étendent sur les cas de kala-azar méditerranéen découverts chez l'adulte, ce qui montre l'importance qu'on leur attachait.

« Il y a douze ans (?) que Laveran et Ch. Nicolle ont prévu l'identité du kala-azar infantile ou méditerranéen avec le kala-azar indien. La découverte du kala-azar méditerranéen chez l'adulte a fait tomber la dernière raison qui subsistait de distinguer deux formes de la leishmaniose de l'homme ». Burnet et Masselot, Bul. Soc. Med. Hôp. Paris, 1925.

Actuellement on reconnaît dans toutes les publications que le kala-azar existe aussi chez l'adulte dans le bassin méditerranéen ; certains auteurs même reconnaissent sa rareté (Weill et Chevalier-Jacquet) mais sans apporter

(1) Ce qui fut fait un peu plus tard.

le moindre chiffre, ni la moindre précision. Nous avons vu par les chiffres que nous avons donnés que malgré les quelques cas découverts chez l'adulte, de grosses différences épidémiologiques subsistaient entre les kala-azars indien et méditerranéen, et nous croyons devoir reprendre la question au point où elle était avant la découverte de S. Archer et de Gabbi.

Quelle importance présentent l'absence ou l'existence de kala-azar chez l'adulte ?

Même si les adultes sont indemnes peut-on affirmer que c'est une différence des virus qui en est la cause ? Tant qu'on n'a pas éliminé le rôle d'autres facteurs (mode de contamination, influence de la race, etc.), une telle conclusion ne peut être acceptée.

L'existence de cas exceptionnels chez l'adulte, (comme si la leishmania s'était trompée) autorise-t-elle à faire passer la *Leishmania Infantum* dans une autre espèce, la *Leishmania Donovanii* ?

Quand on s'est aperçu que la paralysie infantile atteignait aussi des adultes on a simplement changé son nom. De même, a-t-on eu une autre conception sur la nature du kala-azar quand en a découvert deux cas chez le chat, les seuls qui soient actuellement connus. ?

Y a-t-il un exemple de virus qui ne soit pathogène que pour les individus d'un certain âge ? Nous n'en connaissons pas ; pour tous les microbes les individus sont immunisés ou non, résistants ou non, et non pas jeunes ou vieux. La diphtérie, la rougeole, etc..., ne sont des maladies de l'enfance qu'à cause du terrain, et non pas à cause du virus.

Le kala-azar méditerranéen fait-il exception à cette règle générale ? Nous ne voulons pas le nier a priori, et nous trouverons logique, admissible, d'attribuer à une particularité de la *Leishmania Infantum* (ce qui en fe-

rait une espèce différente de la *L. Donovanii*) l'existence presque exclusive du kala-azar chez l'enfant si :

1° Nous trouvons entre les *Leishmanias Infantum* et *Donovani* d'autres différences qui méritent d'être retenues.

2° Si nous ne trouvons aucun autre facteur qui puisse être cause des différences épidémiologiques que présente le kala-azar en Asie et dans le bassin méditerranéen.

1° Y a-t-il des différences entre les *Leishmanias Infantum* et *Donovani* ?

Pour résoudre ce problème voyons comment on procède pour classer un virus et appliquons ces règles à toutes les leishmanias pour rechercher si les leishmanias du kala-azar présentent autant de différences entre elles qu'avec la leishmania du bouton d'Orient.

Les classifications des virus reposent sur les propriétés suivantes :

Morphologie,

Affinités tinctoriales,

Développement sur certains milieux de culture,

Source du virus,

Mode de transmission,

Réceptivité ou immunité de certains animaux,

Nature des lésions,

Nature des réactions de défense de l'organisme malade,

Sensibilité à certains agents thérapeutiques.

Appliquons cette méthode aux leishmanias. Nous allons voir qu'elles ont un grand nombre de propriétés communes (avec tout au plus quelques différences quantitatives) :

1° Elle ont la même morphologie,

2° Elles ont les mêmes affinités tinctoriales,

3° Elles se cultivent sur les mêmes milieux,

4° Elles ont une affinité particulière pour le tissu réticulo-endothélial. Cette propriété, connue depuis longtemps pour le kala-azar, a été élégamment démontrée par Hu et Cash qui, injectant de l'encre de Chine au hamster, en ont retrouvé des particules dans les cellules qui contenaient déjà des leishmanias. Pour les leishmanias Tropica et Brésiliensis, il suffit de lire les descriptions anatomo-pathologiques des lésions qu'elles produisent pour se rendre compte qu'elles sont phagocytées par les grands mononucléaires, par des cellules du tissu conjonctif, et par des cellules endothéliales. Toutes les leishmanias sont donc, selon l'heureuse expression de Mesnil, des *phagocytozoaires*.

5° Leurs modes de transmission, sur lesquels nous reviendrons, de même que leurs sources sont encore incertains. Cependant il semble qu'elles soient toutes transmises par des insectes piqueurs, et les leishmanias du bouton d'Orient et du kala-azar au moins se développent facilement dans le tube digestif des phlébotomes.

6° Elles sont toutes sensibles à l'émétique.

7° Elles ont toutes une tendance à atteindre les téguments ou les muqueuses : le cancrum oris, les phlyctènes, les post-kala-azar dermal leishmaniasis de Bramachari, en sont des exemples pour les leishmanias du kala-azar.

Que nous reste-t-il pour distinguer l'agent d'une leishmaniose viscérale de celui d'une leishmaniose cutanée ? Distinction qui, pourtant, semble incontestable à la lecture des manuels de parasitologie lesquels ont pour le moins le tort de passer sous silence tous ces caractères communs.

Il ne nous reste que la pathologie et l'expérimentation.

7° La pathologie nous permet de distinguer les espèces suivantes :

a) *Leishmania Tropica*, agent du bouton d'Orient - uicération ne siégeant que sur la peau, ne récidivant pas, provoquant parfois une lymphangite. Mais ces caractères ne vont pas sans souffrir quelques exceptions :

le bouton d'Orient peut atteindre les muqueuses par contiguïté comme dans l'observation de Cardamatis et Melissidis (Bull. Soc. Path. Exot. 1911).

le bouton d'Orient peut récidiver : sur 38 cas, Yakimof a observé 8 récidives (Bull. Soc. Path. Exot. 1915).

b) *Leishmania Brésiliensis* qui produit des lésions multiples de type varié : ulcéreuses, croûteuses, lymphangitiques, papuleuses, atrophiques, circonscrites. (Escomel, Bull. Soc. Path. Exot. 1929).

Une atteinte par la *Leishmania Brésiliensis* ne confère aucune immunité. Escomel distingue deux grandes formes :

la forme Uta — toujours externe comme le bouton d'Orient, ne se propageant aux muqueuses que par contiguïté ;

la forme Espundia — « maladie du sang comme la syphilis » dans laquelle la leishmania partant des lésions cutanées gagne les muqueuses par voie sanguine.

c) *Leishmania Donovaní* agent du kala-azar indien, leishmaniose viscérale certes mais qui est, dans certains cas, aussi une leishmaniose externe (cancrum oris, bulles dermiques, post-kala-azar dermal leishmaniasis).

d) *Leishmania Infantum* qui produit la même maladie que la *Leishmania Donovaní* ; c'est un fait actuellement indiscutable que ces deux kala-azars sont cliniquement identiques. Si les lésions cutanées secondaires à la maladie (post-kala-azar dermal leishmaniasis) n'ont pas été

décrites cela tient peut-être à la rareté relative du kala-azar méditerranéen par comparaison au kala-azar asiatique.

e) *Leishmania Nilotica* — qui produit les nodules leishmaniens de Thomson et Balfour. De quoi s'agit-il en réalité ?

de séquelles d'un kala-azar méconnu ?

de boutons d'Orient non ulcérés comme les appellent les auteurs ?

Cet exposé pathologique nous a fait passer progressivement d'une leishmaniose exclusivement externe : le bouton d'Orient — à une leishmaniose beaucoup plus externe qu'interne : la *Espundia* — et enfin : à une leishmaniose plus interne qu'externe : le kala-azar.

Il semble au premier abord que les *Leishmanias Tropica* et *Donovani* (ou *Infantum*) qui se trouvent aux extrémités de la chaîne soient des espèces nettement différentes. Cependant certains auteurs se sont demandé si la première n'était pas une variété, moins virulente, de la seconde. Nous allons examiner ce point de vue car il est indispensable que nous connaissions la nature, les transformations qu'a pu subir la *Leishmania Donovanii*.

Au nom de la clinique, Laveran sépare les *Leishmanias Tropica* et *Donovani* parce qu'on n'a jamais vu un malade atteint à la fois du kala-azar et du bouton d'Orient.

Mais depuis que Laveran a formulé cette objection, cette association a été observée une fois par Yakimoff, quatre fois par Artamanoff, et Bramachari écrit : « On peut voir des ulcères douloureux dans lesquels on trouve ou non des leishmanias ».

Pour Hartmann-Keppel, la leishmaniose cutanée est rarement isolée, elle est presque toujours associée à une

leishmaniose viscérale. (Soc. Med. Hyg. 1923. Analyse in Presse Medicale 1923).

Yakimoff, en particulier, défend cette hypothèse; d'après lui :

chez l'enfant peu résistant la leishmaniose est le plus souvent généralisée,

chez l'adulte plus résistant la leishmaniose est le plus souvent localisée.

Mais dans les deux cas c'est la même leishmania qui est en cause.

Bramachari discute également ce problème de l'identité des *Leishmanias Donovanii* et *Tropica*. Il étudie, un peu superficiellement, les faits expérimentaux que nous allons exposer plus loin. Il note l'affinité de la *Leishmania Donovanii* pour les téguments, et son pouvoir de donner des lésions uniquement superficielles : « La proposition devient encore plus compliquée depuis mes découvertes de 1923 et les découvertes ultérieures d'autres auteurs, qui ont montré que des malades guéris du kala-azar par un traitement à base d'antimoine présentaient après un certain temps des lésions cutanées contenant des leishmanias, alors que les organes internes n'étaient pas du tout parasités. Encore plus récemment des lésions purement locales contenant des leishmanias ont été observées chez quelques malades venant de régions du Bengale infestées par le kala-azar ; ces malades n'avaient pas dans leurs antécédents des symptômes nets de kala-azar. Si des observations ultérieures prouvent que dans ces cas, il s'agit d'une infection par le virus du kala-azar, alors l'identité de la *Leishmania Donovanii* et de la *Leishmania Tropica* deviendra de plus en plus sûre. Tous ces cas de leishmaniose cutanée, comprenant ceux que j'ai décrits, peuvent être considérés comme une infection de la peau chez un individu dont

les organes internes ont été immunisés par une atteinte antérieure de kala-azar qui a guéri spontanément et a été méconnue ou bien qui a guéri après un traitement par l'antimoine. A moins que ces cas n'aient avec le kala-azar les mêmes rapports que la vaccine avec la variole. Ces corps de Leishman-Donovan en passant par un hôte perdent leur virulence tandis qu'en passant par un autre hôte ils la conservent produisant alors une lésion locale de la peau dans un cas ou un kala-azar virulent dans un autre ».

On a objecté qu'il y a tout de même une bien grande différence entre un bouton d'Orient et le kala-azar.

Entre un lupus et une granulie, entre un furoncle et une ostéomyélite, les différences ne sont-elles pas aussi grandes ?

Napier objecte à Bramachari que le bouton d'Orient et les post-kala-azar dermal leishmaniasis ne se ressemblent pas, il considère cela comme une preuve de la dualité des *Leishmanias Tropica* et *Donovani*. Faut-il s'étonner qu'un individu guéri du kala-azar ne fasse pas la même leishmaniose cutanée qu'un individu sain ?

Que vont nous donner les recherches expérimentales faites sur les leishmanioses ? Les leishmanias du kala-azar indien, du kala-azar méditerranéen et de la leishmaniose viscérale du chien sont inoculables aux mêmes animaux et produisent les mêmes lésions. Cela signifie-t-il qu'elles sont identiques ? Pour répondre à cette question, voyons ce qu'on obtient avec la *Leishmania Tropica* dont les ouvrages classiques font une espèce bien différente des leishmania qui produisent le kala-azar.

Row, Laveran, Sergent, Yakimoff, Bouilliez, ont obtenu plus ou moins souvent chez la souris une infection générale par inoculation intrapéritonéale de *Leishmania Tropica*. Mais cette infection générale n'est pas aussi in-

tense ni aussi constante que lorsqu'on inocule des leishmanias du kala-azar.

Ces résultats sont-ils surprenants si on admet, comme certains auteurs, que la *L. Tropica* n'est qu'une *L. Donovan*i à virulence affaiblie ?

D'autre part, la *L. Tropica* provoque des orchites aiguës chez la souris, alors que la *L. Donovan*i n'en produit pas. Cependant Laveran a constaté dans deux cas une atrophie testiculaire.

« Les différences fondamentales qui existent chez l'homme, chez le singe et chez le chien, au point de vue des localisations entre les infections dues à *L. Donovan*i et celles dues à *L. Tropica* sont moins nettes chez la souris, les manifestations cutanées pouvant se compliquer chez cet animal de localisations viscérales ou même faire défaut.

...Il est à noter que chez les loirs, comme chez la souris les infections dues à *L. Tropica* et celles dues à la *L. canine* ont des caractères différents :

la *Leishmania canine* a donné lieu à des infections viscérales mortelles, alors que la *Leishmania Tropica* produisait des infections locales (région testiculaire) suivies de guérison. *Des altérations testiculaires ont été notées chez les loirs inoculés avec le virus de la leishmaniose canine*, mais comparées aux altérations du foie, de la rate et de la moelle osseuse, elles étaient très légères ». Laveran. Bul. Soc. Path. Exot. 1918.

Marzinowsky (Bull. Soc. Path. Path. Exot. 1928) inocule dans le derme du *Macacus Rhésus* 0 cc. 3 de culture de *Leishmania Tropica*, ce singe succombe 40 jours plus tard et *sur les frottis de la moelle osseuse il trouve un nombre restreint de leishmanias*.

En somme les *Leishmanias Tropica* et *Donovan*i ne produisent pas expérimentalement une maladie absolu-

ment identique. Mais on peut expérimentalement modifier considérablement le pouvoir pathogène d'un microbe : le bacille de Koch et le bacille de Calmette Guérin en sont un exemple caractéristique. Ce que les artifices de laboratoire ont réalisé est-ce que la nature n'a pas pu le faire ?

Dans toutes ces expériences on cherchait, somme toute, à produire une leishmaniose viscérale avec la *Leishmania Tropica*. On a essayé aussi de produire le bouton d'Orient avec la leishmania du kala-azar.

Nicolle et Manceaux (Arch. Inst. Past. Tunis 1909) ont inoculé sous la peau d'un singe le virus du kala-azar. Cet animal n'a présenté qu'une enflure locale dans laquelle on a retrouvé des leishmanias 45 jours après l'inoculation. *On n'a jamais trouvé, par ponction ou autopsie, d'infection générale.*

Parrot, Donatien et Lestoquard (Arch. Inst. Past. d'Algérie 1927) ont inoculé dans le derme de quelques singes le virus de la leishmaniose viscérale du chien. Ils n'ont obtenu que des nodules, qui s'accompagnaient tout au plus de légères ulcérations épidermiques tandis que les nodules produits par des *Leishmanias Tropica* évoluaient constamment vers l'ulcération. *Dans un cas sur trois, l'infection leishmanienne canine est restée locale et ne s'est pas généralisée.*

Hartmann-Keppel chez une malade atteinte de kala-azar et opérée d'appendicite à leishmanias, a obtenu par inoculation dans le derme d'un jeune chien de leishmanias prises dans l'appendice, quatre boutons dont l'un avait l'aspect caractéristique de la leishmaniose cutanée.

Young et Hertig en 1927 inoculant dans le péritoine du hamster des leishmanias infantum, obtiennent d'abord des leishmanioses viscérales, puis deux à douze mois plus tard des œdèmes des membres, des bourses, des

oreilles etc..., qui peuvent s'ulcérer. Les clasmatoctes des tissus œdématisés contenaient des leishmanias. En partant de ces lésions et en procédant à de nouvelles injections péritonéales, les auteurs ont obtenu les mêmes lésions, mais avec une incubation de 2 à 4 mois seulement. *Peu à peu le virus ainsi transmis en série a perdu le pouvoir d'agir sur les viscères.*

Hindle et Thomson en 1929 injectent également dans le péritoine des hamsters des leishmanias infantum, ils n'obtiennent qu'une infection générale passagère. Ultérieurement les leishmanias disparaissaient des viscères et devenaient localisées aux tissus péri-articulaires des pattes et de la queue. *Les testicules étaient aussi parasités* et pouvaient s'ulcérer. Une fois seulement, sur 43 expériences, les auteurs ont noté de la splénomégalie avec persistance de l'infection hépato-splénique 6 mois après l'inoculation.

En somme, ces résultats ne font que confirmer l'affinité des leishmanias du kala-azar pour les téguments ; cette affinité apparaît tantôt sous l'influence du mode d'inoculation (dans le derme) tantôt sous l'influence du terrain sur lequel elles évoluent (hamster).

On a recherché s'il y avait une immunité croisée entre les Leishmanias Tropica et Donovanii.

De deux singes inoculés par la Leishmania Tropica l'un a été réfractaire au kala-azar, l'autre n'a eu qu'une infection bactériologique sans signes cliniques. (Nicolle Bull. Soc. Path. Exot. 1909). Le même auteur, en inoculant le kala-azar, vaccina contre le kala-azar et le bouton d'Orient.

Commentant ces expériences, Laveran écrit : « Le virus du kala-azar semble se comporter par rapport à celui du bouton d'Orient comme un virus fort par rapport à un virus faible ».

Parrot, Donatien et Lestoquard, en inoculant dans le derme d'un macaque la leishmaniose canine obtiennent une certaine immunité vis-à-vis de la *Leishmania Tropica* qui n'a produit qu'un bouton d'Orient abortif non ulcéré. Chez un autre macaque inoculé d'abord (dans le derme) avec la *Leishmania Tropica*, une inoculation dans le derme de leishmanias canine a produit un noyau local comme chez les singes neufs.

On a voulu s'aider aussi des réactions sérologiques pour classer les leishmanias.

Noguchi, en 1926, a immunisé des lapins en leur injectant dans les veines des cultures de différentes leishmanias. Il a obtenu ainsi trois agglutinines spécifiques :

une pour la *Leishmania Tropica*, une pour la *Leishmania Bresiliensis*, une pour les *Leishmanias Donovanii* et *Infantum*. Ces deux dernières sont agglutinées par le même sérum.

Par contre, à la même époque, Wagener et Koch n'ont obtenu que des sérums qui agglutinaient toutes les leishmanias ; cependant, la leishmania qui avait servi d'antigène était agglutinée à un taux plus élevé que les autres.

Les résultats de Noguchi n'ont pas été vérifiés. Peut-on accorder une confiance absolue à ces réactions sérologiques pour distinguer les différentes espèces de leishmanias ? Il ne faut pas oublier que les essais de diagnostic biologique (séro-agglutination, déviation du complément) entrepris surtout par les auteurs italiens ont été abandonnés.

Chez l'homme, Hindle et Patton ont trouvé des agglutinines, dans le sérum d'individus normaux, 24 fois sur 40, et dans le sérum de leishmaniés, 25 fois sur 30.

Roy prétend différencier les *Leishmanias Tropica* et *Donovani* par des intradermo-réactions.

Buss dénie aux intradermo-réactions une spécificité suffisante pour baser sur elles une telle différenciation.

Messik rapproche les *L. Tropica* et *Donovani* par la réaction des thrombocyto-barines.

Les cultures ont donné des résultats bien contradictoires.

Noguchi, recherchant le Ph maximum des milieux de culture compatible avec le développement des *Leishmanias*, trouve :

pour <i>L. Donovanii</i> ,	Ph Maximum : 7,21,
pour <i>L. Tropica</i> ,	Ph Maximum : 8,8,
pour <i>L. Infantum</i> et <i>Brésiliensis</i> ,	Ph Maximum : 8,19.

Meyer et Rey, employant un milieu spécial, obtiennent les cultures suivantes :

L. Donovanii : gazon épais, sans prolongements réguliers.

L. Tropica (Palestine) : culture luxuriante avec prolongements parallèles.

L. Tropica (Turkestan) : culture luxuriante avec prolongements longs et bifurqués.

L. Tropica (Turkestan) : culture non luxuriante avec prolongements longs et bifurqués.

L. Americana : culture mince sans prolongements.

Voyons maintenant ce que va nous donner la pathologie comparée.

Le kala-azar chez le chien peut ou non s'accompagner d'ulcérations cutanées. (Lemaire Bull. Soc. Path. Ex. 1913). Il est possible, comme certains l'ont prétendu, que certaines de ces ulcérations, peut-être la majorité, soient dans le bassin méditerranéen, des lésions banales. Par contre, en Perse, la coexistence de leishmaniose viscérale et d'ulcères à leishmanias est fréquente chez le chien. Laveran se demande s'il s'agit d'une infection générali-

sée à *Leishmania Tropica*, d'une double infection à *Leishmanias Tropica* et *Donovani*, ou d'une nouvelle leishmaniose.

Parrot a trouvé, à Alger, un chien atteint de leishmaniose et chez lequel l'infection cutanée était plus intense que l'infection viscérale.

En somme la pathologie comparée nous montre, comme la pathologie humaine, que la *Leishmania Donovanii* a une affinité particulière pour les téguments. La pathologie expérimentale, en particulier les expériences de Yonge et Hertig et de Hindle et Thomson sur le hamster de Chine nous ont amené à la même conclusion. De cette affinité pour la peau commune aux *Leishmanias Tropica* et *Donovani* peut-on conclure qu'elles sont identiques ? Peut-on conclure que la *Leishmania Tropica* n'est qu'une *Leishmania Donovanii* à virulence atténuée ? C'est une question à laquelle nous nous garderons de répondre.

Ce qui résulte de cette étude pathologique et expérimentale, c'est :

que toutes les *Leishmanias* (sauf peut-être la *Leishmania Brésiliensis* sur laquelle nous n'avons pas trouvé d'étude aussi approfondie, montrent, à un haut degré, toutes les propriétés du genre *Leishmania* ; les barrières qui les séparent en différentes espèces, ne sont ni très marquées, ni infranchissables pour l'expérimentateur.

La pathologie nous a donné tout ce qu'elle pouvait, l'expérimentation, par contre, pourra peut-être isoler davantage ces différentes espèces. Elle nous montrera peut-être que le genre *leishmania* est en train d'évoluer, de se diviser en plusieurs espèces entre lesquelles les différences vont s'accroître. C'est là tout le problème de la définition et de l'évolution des espèces qui se pose, peut-être, lorsqu'il sera résolu, comprendrons-nous mieux les

faits parfois contradictoires que nous avons rencontrés dans l'étude des leishmanias.

Cet exposé va-t-il nous servir à résoudre le problème qui nous occupe : les *Leishmanias* *Donovani* et *Infantum* font-elles partie de la même espèce ou constituent-elles deux espèces différentes ?

En faveur de la dualité, nous n'avons même pas d'argument basé sur la pathologie qui nous a été l'appui le plus important, et presque le seul, pour distinguer les espèces *Donovani* et *Tropica*. Le kala-azar est le même en Asie et dans le bassin méditerranéen : c'est un fait connu depuis longtemps et qui n'est plus à discuter actuellement. La rareté du kala-azar méditerranéen chez l'adulte peut servir aussi bien les deux thèses de l'unicité ou de la dualité des leishmanioses viscérales.

La rareté de la leishmaniose viscérale spontanée du chien aux Indes ne sera un argument en faveur de la dualité du kala-azar que lorsqu'on aura démontré que les mêmes agents d'infection atteignent aussi bien les chiens que les hommes.

L'expérimentation ne nous éclaircira pas davantage : Elle montre que la *Leishmania* *Infantum* est plus virulente pour le chien que la *Leishmania* *Donovani*.

Mais elle nous montre aussi que la *Leishmania* *Infantum*, chez le hamster, ne peut plus donner, après quelques passages, qu'une leishmaniose cutanée ; la leishmaniose du kala-azar chinois, au contraire, produit toujours une leishmaniose viscérale. Hindle et Thomson concluent de ces expériences que la *Leishmania* *Tunisienne* et la *Leishmania* *Chinoise* constituent au moins deux variétés, sinon deux espèces différentes. En somme, si nous tenons compte de l'expérimentation, nous devons admettre l'existence de 3 sortes de kala-azar : tunisien, indien et chinois. Si nous ne tenons compte que de la clinique, nous

n'avons plus qu'une seule leishmaniose viscérale, toujours identique à elle-même.

Peut-être de nouvelles recherches expérimentales nous tireront-elles d'embarras : *pour le moment*, il nous semble plus sage de faire abstraction de toutes ces différences expérimentales plus ou moins artificielles et de conclure que *les leishmanias du kala-azar ne forment qu'une seule et même espèce, parce que, outre les caractères biologiques du genre leishmania, elles produisent la même maladie.*

Ce n'est donc pas par la différence des virus qu'on peut expliquer les différences de l'épidémiologie du kala-azar aux Indes et dans le bassin méditerranéen.

TRANSMISSION DES LEISHMANIOSES

Allons-nous trouver, dans la façon dont est contracté le kala-azar, la solution du problème qui nous occupe?

Nous ne voulons pas discuter ici toutes les théories qui ont été émises sur le mode de transmission des leishmanioses. Cette question a été traitée récemment de façon complète dans les thèses de Max Habert et de Mehemed Emine.

Il n'y a qu'un seul procédé de transmission dont l'existence ait été prouvée de façon incontestable : c'est la transmission congénitale. Mais il n'y a malheureusement qu'une seule observation qui soit absolument démonstrative : celle de Low et Cook. Le kala-azar des autres nourrissons a pu être contracté d'une autre manière. Enfin, ce mode de transmission ne peut être invoqué ni pour les cas de kala-azar des enfants plus âgés ni pour ceux des adultes.

Tous les autres mécanismes d'infection sont sujets à caution ; certaines hypothèses sont satisfaisantes, probables même, mais elles ne sont pas absolument démontrées : telles sont les conclusions de Habert et de Emine. Aussi, allons-nous exposer les principales d'entre elles, en recherchant dans quelle mesure elles peuvent expliquer les différences épidémiologiques qui existent entre le kala-azar indien et le kala-azar méditerranéen.

La transmission directe, par l'homme ou par un animal, est-elle possible ? Il faut pour cela qu'ils répandent des leishmanias autour d'eux. Cette condition est réalisée par l'homme.

On a en effet trouvé des leishmanias dans les matières fécales de l'homme (Shortt, Smith, D'Silva et Swaminath. Ind. JI Med. Res. 1929). On en a trouvé dans les urines : les cultures sur milieu NNN du culot des urines de 9 malades ont été positives dans trois cas. (Shortt ; Ind. JI Med. Res. 1923).

Gabbi a trouvé, dans un cas, des leishmanias, dans des lésions de stomatite buccale (Malaria e Malatti dei paesi caldi, 1912).

L'examen histologique a montré la présence de leishmanias dans la paroi intestinale (Marrian Perry. JI. Roy Army Medical Corps 1922) et dans la paroi d'un ulcère de l'estomac (Banerjee, Cal. Med. Journ. 1923).

En somme, les malades peuvent facilement répandre des leishmanias autour d'eux. Comment vont-elles alors pénétrer dans l'organisme des individus sains ?

« L'extrême fréquence des troubles de l'appareil gastro-intestinal, quelquefois même marquant le commencement de la maladie, m'autorise à pencher vers l'hypothèse que l'infection de l'enfant par le kala-azar doit avoir lieu par l'ingestion. En faveur de cette hypothèse, je sais qu'il y a ce fait qu'en Orient, où le kala-azar existe même chez l'adulte, on trouve aux autopsies, très fréquemment, les ganglions mésentériques altérés et renfermant des parasites et encore, quoique plus rarement, on trouve des ulcérations dans l'intestin, provoquées par la même leishmania. » Salazar de Souza. Arch. de Med. des Enf. 1917.

Nicolle et Anderson n'ont pas pu infecter un chien en lui faisant ingérer les matières fécales d'un autre chien malade. (Arch. Inst. Past. Tunis 1926).

Shortt, Graichead, Smith et Swaminath (Ind. Jl. Med. Res. -1929) ont, au contraire, obtenu par cette seule méthode huit résultats positifs sur dix inoculations chez le hamster.

Greig et Christophers, en inoculant dans le duodenum de cinq singes du liquide de ponction splénique ont reproduit le kala-azar chez *un jeune animal*. (Ind. Jl. Med. Res. 1925).

Que le réservoir de virus soit l'homme, comme le veut Napier, qu'il soit le chien ou tout autre animal, ceci ne nous est d'aucune utilité pour résoudre le problème qui nous occupe. Les enfants ont un genre de vie trop semblable à celui des adultes pour qu'on puisse supposer qu'ils ont davantage de contact avec les sources de l'infection.

Il n'en est pas de même si l'on admet que le virus pénètre par le tube digestif. On connaît la fragilité particulière du tube digestif de l'enfant, surtout pendant les premières années, celles qui payent le plus lourd tribut au kala-azar. Donc rien de plus naturel, si cette hypothèse est exacte, que la fréquence du kala-azar chez l'enfant et sa rareté chez l'adulte. Mais pourquoi les adultes sont-ils souvent atteints aux Indes ? Il ne faut pas oublier que ce pays est un des principaux foyers de dysenterie, et qu'un intestin malade sera pour les leishmanias une barrière facile à franchir. A propos de l'association de typhoïde et de kala-azar, Bramachari écrit : « Ces cas de double infection peuvent conduire à croire que l'infection par les virus des deux maladies peut se produire à travers le tube intestinal. Ou bien est-il possible qu'une attaque de fièvre typhoïde précipite l'apparition des symptômes du kala-azar chez un individu qui héberge la leishmania d'une façon latente depuis quelque temps ».

D'autre part l'habitude de porter à la bouche des objets plus ou moins propres est assez particulière à la première enfance ; aussi, dans un milieu infecté par les leishmanias doivent-ils en ingérer plus facilement que les adultes.

Malheureusement, ce mode de transmission n'est qu'une hypothèse.

La transmission peut-elle se faire par un hôte intermédiaire entre le réservoir de virus (malade ? chien ?, etc...) et un individu sain ?

Une condition est indispensable : les leishmanias doivent être accessibles à l'hôte intermédiaire. Nous avons vu qu'il y a dans les déjections, des leishmanias qui peuvent être recueillies, captées par n'importe quel animal. Et les insectes piqueurs ont des leishmanias à leur portée. Chez l'homme par exemple le parasite circule dans les vaisseaux périphériques, et on l'a trouvé sur des étallements de sang, avec une fréquence variable suivant les statistiques.

13 fois sur 15 (Thomson et Marshall. Karthoum 1911).

21 % (Percival Mackie-Ind. Jl. of Med. Res. 1914).

24 % (Percival Mackie-Ind. Jl. of Med. Res. 1915)

78 % (Shortt, Scibas et Chiranji Sal. Ind. Jl. Med. Res. 1928).

74 fois sur 84 (Patton).

80 % (Marshall).

15 fois sur 16 (Cannata).

On trouve aussi des leishmanias chez l'homme malade :

dans les ulcères, mais de façon inconstante ;

dans les « post-kala-azar dermal leishmaniasis » ;

dans les clamastocytes de la peau, autour des glandes sudoripares (Hu et Cash Jl Amer. Med. As. 1927).

Il est donc incontestable que, sur l'homme au moins, les insectes piqueurs peuvent s'infecter. Quels sont ces insectes ?

Les puces, les punaises, ont été incriminées. La transmission de chien à chien par piqûres de pulex irritans a été réalisée par Sergent, Lhéritier et Lemaire (Bull. Soc. Path. Exot. 1912). Les punaises ont été mises en cause par Roggers, en 1905, parce que leur chimisme gastrique est favorable au développement des Leishmanias. Patton en 1912, infecte le tube digestif des punaises en leur faisant piquer des malades atteints du kala-azar. Shortt et Swaminath, en 1924, réalisent l'infection d'une souris en inoculant le contenu intestinal d'une punaise préalablement nourrie sur un individu atteint de kala-azar.

Bien d'autres insectes ont été incriminés ; le dernier, et le plus fortement suspecté, est le phlébotome, en particulier, *Phlebotomus Argentipes* aux Indes et *Phlebotomus Major* en Chine. En effet :

sa distribution aux Indes coïncide avec celle du kala-azar,

il s'infecte en piquant des malades,

injecté dans le péritoine du hamster, il peut l'infecter. Mais la transmission par la piqûre d'un insecte infecté n'a pu être réalisée.

Cette théorie de la transmission par un insecte piqueur, même si elle est exacte, n'explique pas pourquoi les enfants sont presque seuls atteints dans le bassin méditerranéen. Les insectes, parfois, ne piquent pas une espèce animale déterminée (c'est peut-être ainsi que s'explique l'absence de leishmaniose viscérale chez le chien aux Indes), mais quand ils piquent une espèce, ils s'attaquent aux individus de tout âge.

INFLUENCE DU TERRAIN

Les adultes ne contractent pas les maladies dites de l'enfance parce qu'ils ont été immunisés par une atteinte manifeste ou fruste.

En est-il de même pour le kala-azar ? Il est certain qu'une atteinte de kala-azar entraîne l'immunité. On l'a démontré expérimentalement. (Voir en particulier les travaux de Nicolle dans les Archives de l'Institut Pasteur de Tunis). Cliniquement les malades guéris du kala-azar ne sont plus atteints de cette maladie. Nous n'avons pu relever qu'un seul cas de récurrence chez un enfant de 13 ans (Obs. de Guilio Milio, *Pediatrics* 1922).

Mais pourquoi ce mécanisme ne joue-t-il ni aux Indes ni en Chine ? Pourquoi les étrangers en allant dans une région où le kala-azar est endémique ne contractent-ils que rarement cette maladie ? Parmi tous les Français qui viennent faire leur service militaire en Algérie et en Tunisie, 2 seulement ont été atteints de leishmaniose viscérale. Inversement, comme Napier le remarque dans son ouvrage, pourquoi l'arrivée d'un malade dans une région indemne n'est-elle pas suivie d'une épidémie de kala-azar ? Pourquoi enfin est-il si fréquent, aussi bien aux Indes, qu'en Italie et qu'en Afrique du Nord, de ne voir qu'un seul cas de cette maladie dans une famille dont tous les membres avaient le même genre de vie

et qui par conséquent étaient autant exposés les uns que les autres à l'infection ?

La seule explication possible de cette dernière observation est que le membre de la famille qui est tombé malade était moins résistant que les autres. Les enfants se défendent-ils plus faiblement que les adultes contre le kala-azar, dans le bassin méditerranéen ?

Voyons d'abord s'ils sont plus sensibles que les adultes aux infections à protozoaires ; prenons comme exemple le paludisme. Nous avons pour cela relevé quelques statistiques dans le Bulletin de la Société de Pathologie Exotique :

Mathis et Leger (1909) Le paludisme au Tonkin. « La sensibilité au paludisme diminue avec l'âge ; de 7,33 % pour les enfants de 1 mois à 5 ans, la proportion tombe à 4,88 % pour ceux âgés de 6 à 15 ans ».

Sorel. (1911). Le paludisme à la Côte d'Ivoire.

« Il nous a semblé qu'on peut établir une relation entre l'âge et l'infection paludéenne ; aux environs de 66% de 1 à 5 ans, elle n'est plus vers 15 ans que de 38 % et si l'on fait un pourcentage spéciale pour les individus au-dessus de 30 ans on ne trouve plus que 9 à 10 % ».

Clapier, (1919) Index palustre chez les indigènes de la commune de Bangui (A.E.F.)

« index plasmodique :

78,1 % de 0 à 6 ans,

48,7 % de 6 à 15 ans ».

Cazeneuve (1920) Le paludisme indigène de Lénester près de Lorient.

« Les plus fréquemment atteints ont été les enfants, les adultes nouvellement arrivés ensuite, puis les adolescents »... « Il frappe avec une fréquence particulière les enfants et n'épargne pas les adultes ».

Léger et Baury (1922) Index du paludisme à Dakar.
« En saison fraîche l'index plasmodique suivant l'âge a été :

- de 64,2 % au-dessous de 5 ans,
- de 41,7 % de 5 à 10 ans,
- de 26,3 % de 10 à 15 ans,
- de 17 % au-dessus de 15 ans. »

Clark (The Jl of. Med. Asso. 22 décembre 1928. Analysé dans la Revue Médico-chirurgicale des maladies du Foie 1929). La rate dans le paludisme.

Sous les tropiques l'auteur a trouvé des hématozoaires dans une proportion de 23,5 % chez 11.000 adultes, et dans une proportion de 41,9 % chez 1.102 enfants.

En somme, il résulte d'une part de l'impression de différents médecins, d'autre part des statistiques que nous avons citées, que l'enfant est plus sensible à l'hématozoaire du paludisme que l'adulte. En est-il de même pour cet autre protozoaire qu'est la leishmania ? Il nous est difficile de le prouver.

Nous voulons faire remarquer aussi que le kala-azar est avant tout un syndrome d'anémie splénique. Or en dehors des leishmanioses quel est l'âge de prédilection de ce syndrome d'anémie splénique ? C'est la première enfance ; Hallez (Nourrisson 1920), relate que sur 124 observations, 120 fois il s'agissait d'enfants de moins de 2 ans et les quatre autres cas concernaient des enfants de 2 à 5 ans. Cette statistique ressemble étrangement à celle que nous avons donnée pour le kala-azar. Ne peut-on penser que les organes, sur lesquels va se porter la leishmania pour réaliser le syndrome d'anémie splénique, présentent une sensibilité particulière qui s'atténue avec l'âge ?

Une autre constatation dont il faut tenir compte, c'est qu'aux Indes, et en Chine, où les adultes sont fréquem-

ment atteints, le kala-azar est à la fois endémique et épidémique.

Cette différence, nous nous empressons de le dire, ne saurait en rien aider à démontrer la dualité des leishmanioses viscérales. On a bien d'autres exemples de maladies infectieuses qui sont tantôt endémiques, tantôt épidémiques.

Or, c'est une loi de pathologie générale qu'en temps d'endémie la virulence des microbes est moins grande ; les causes d'infection sont moins nombreuses ; dans ces conditions quels sont les individus qui tombent malades ? Evidemment les plus faibles seulement. C'est peut-être par cette hypothèse qu'on doit essayer d'expliquer les caractères épidémiologiques du kala-azar dans le bassin méditerranéen : le kala-azar à cause de son allure endémique n'atteint que les enfants parce qu'ils se défendent moins bien que les adultes contre une infection d'égale intensité. Et l'on s'explique facilement que lorsque les moyens de défense d'un adulte fléchissent il puisse contracter cette maladie. Le changement de climat semble jouer ici, comme pour d'autres maladies exotiques, un rôle assez important : dans les observations de Burnet et Masselot, de Lemierre et Kindberg, de Klippel et Monnier-Vinard, de Carnot et Libert, de Meslay, Coirre et Cochez, de Martin-Meyer, et peut-être dans celle d'Esbach, ce sont des individus venus de France en Afrique du Nord ou en Macédoine, qui ont contracté le kala-azar. Au Turkestan, Artamanoff a remarqué que les étrangers sont plus frappés que les indigènes.

Le passage de Bramachari cité à propos de l'infection possible par le tube digestif montre l'importance que cet auteur accorde aux causes favorisantes.

Mais pourquoi le kala-azar est-il une maladie épidémique aux Indes et pas dans nos régions ?

Parce que dans le bassin méditerranéen les conditions d'existence des leishmanias sont moins favorables? C'est peu probable étant donné la fréquence des leishmanioses canines.

Ce sont peut-être les facteurs secondaires ceux qui influent sur la résistance de l'homme qui expliquent cette particularité épidémiologique : le kala-azar chez l'homme ne peut prendre un caractère épidémique qu'aux Indes parceque là, se trouve un terrain qui s'y prête. Napier après avoir noté comme Bramachari l'influence favorisante d'une typhoïde sur le développement du kala-azar écrit : « Bien plus, les épidémies d'autres maladies ont été à plusieurs reprises suivies par une grosse augmentation du nombre de nouveaux cas de kala-azar dans la population locale. »

Bramachari insiste sur le rôle important que jouent les conditions d'hygiène, de bien-être, sur le développement du kala-azar : « Les classes riches des Européens et des Anglo-Indiens sont moins atteintes au Bengale que les classes pauvres ». Le kala-azar est plus fréquent, dit-il plus loin, dans les maisons où les conditions d'hygiène sont défectueuses.

Les Indes sont un pays où la dysenterie est endémique, où la famine sévissait par périodes jusqu'à ces dernières années, ce sont peut-être là des conditions qui affaiblissaient suffisamment les adultes pour qu'ils puissent être atteints du kala-azar, et que la maladie devienne épidémique.

En somme, il est incontestable que les conditions générales d'hygiène, que la résistance des individus, qui en dépend d'ailleurs dans une certaine mesure, contribuent à donner au kala-azar indien un aspect épidémiologique spécial. Ces conditions d'hygiène, cette résistance aux infections sont-elles les seules causes des différences que

présente le kala-azar en Asie et dans la région méditerranéenne? N'y a-t-il pas d'autres facteurs? Ce sont là des questions qu'il serait prématuré de résoudre actuellement, nous avons voulu simplement les soulever.

OBSERVATIONS

Nous avons pu nous procurer 22 observations de kala-azar méditerranéen chez l'adulte, nous en connaissons 5 autres par des résumés plus ou moins détaillés. Nous ne publierons que celles qui présentent une particularité. La première, recueillie dans le service de Monsieur le Professeur Aubry par notre collègue Santucci, rentre dans le cadre des formes simples du kala-azar; les autres, par la présence d'œdèmes, d'adénopathie, d'hémorragie, etc., rentrent dans le cadre des formes complexes.

OBSERVATION I

Le malade T... H... âgé de 31 ans, célibataire, gérant de ferme dans la région de Collo où il est né, se fait hospitaliser le 25 mars 1930 pour une déchéance générale notable accompagnée de fièvre irrégulière.

Antécédents héréditaires :

Mère albuminurique.

Père atteint d'une affection hépatique caractérisée par un ictère intermittent avec douleurs dans l'hypocondre droit.

Antécédents collatéraux :

Cinq frères et sœurs bien portants, sauf un frère qui aurait contracté le paludisme en Orient et qui présente de temps à autre des rechutes.

Antécédents personnels :

Typhoïde en 1914 guérie complètement au bout de trois mois.

Deux chancres mous de la verge en 1918 guéris en 15 jours par un traitement local.

Blennorragie en 1919.

Engagé en 1918, il séjourne au front pendant vingt jours, puis est versé dans le service auxiliaire pour affection cardiaque.

Histoire de la maladie :

Bien portant jusqu'à l'âge de 10 ans, le malade est atteint à cette époque de « fièvre froide », mais il n'a pas pris sa température au thermomètre. Depuis cette époque, sauf pendant son service militaire, des accès fébriles se déclenchent à l'occasion du moindre travail pénible, surtout en été. Chaque accès dure de trois à dix heures, et peut se décomposer en trois phases : frissons généralisés avec sensation de froid, chaleur, transpiration abondante. Ces accès sont accompagnés d'une céphalée intense, de troubles digestifs (vomissements alimentaires, glaireux ou bilieux, sans troubles intestinaux). Ils se renouvellent sans aucune régularité. Plusieurs médecins consultés ont posé le diagnostic de paludisme, mais les traitements prescrits n'ont pas été exactement suivis.

Pendant les trois ans de service militaire, effectué en France, de 1918 à 1921, ces accès ne se sont pas reproduits, même pendant un séjour entre temps de un mois en Algérie, et l'état général s'est amélioré.

Démobilisé en 1921 le malade est repris comme précédemment de la même fièvre à évolution capricieuse, compliquée d'une déchéance lente mais continue de l'état général.

En 1926, il va habiter la région du lac Fedzara, et sa maladie s'aggrave rapidement ; il ingère sans résultat de faibles doses de quinine. Le dernier accès fébrile franc s'est produit le 15 mars 1930, mais le mois de septembre 1929, il a tous les jours la sensation d'avoir de la fièvre. Il a maigri de 7 à 8 kgs en six mois. Il se

plaint actuellement d'asthénie importante, de dyspnée d'effort, de palpitations, d'insomnie, de douleurs abdominales avec constipation habituelle. Il n'y a jamais eu d'hémorragies cutanées, muqueuses ni viscérales ; il n'y a jamais eu non plus d'œdèmes.

La peau et les muqueuses sont très pâles, le teint est légèrement terreux, les conjonctives sont sub-ictériques, il n'y a pas de pigmentation.

Les ganglions ne sont pas hypertrophiés.

Le foie mesure 15 centimètres sur la ligne mamelonnaire, s'étendant en haut jusqu'au mamelon et débordant le rebord costal d'un travers de doigt. Il est légèrement douloureux à la palpation, sa consistance est un peu augmentée. Il n'y a ni ascite, ni turgescence des veines sous-cutanées de l'abdomen.

La rate mesure 27 centimètres de long et 15 centimètres de large ; sa matité remonte jusqu'à un travers de doigt au-dessous du mamelon, son pôle inférieur se trouve à deux travers de doigt au-dessous de l'ombilic, son bord antérieur atteint la ligne médiane. Elle a une consistance homogène, mais assez diminuée ; elle n'est pas douloureuse.

La température pendant le séjour du malade à la Clinique Médicale a oscillé aux environs de 38° (entre 37°5 le matin, et 38°6-38°8 le soir).

Pouls à 80. Tension à 13/9 au Vaquez. Souffles extra-cardiaques au foyer pulmonaire et à la pointe.

Le système nerveux, l'appareil respiratoire et l'appareil génito-urinaire ne présentent rien d'anormal.

Examens de laboratoire

Wasserman et Hecht négatifs. Urée sanguine 0 gr. 27 o/oo.

Examen hématologique :

Globules rouges : 3.540.000.

Globules blancs : 1.400.

Hématoblastes : 265.000.

Globules blancs granuleux : 22 %.

Globules blancs hyalins : 78 %.

Anisocytose, poikilocytose et polychromatophilie légères ; mégalo-blaste acidophile 1, mégalo-blaste polychromatophile 1.

Pas de parasites.

Temps de coagulation : 4 minutes par le procédé de la seringue, 11 minutes dans un tube à essai. Caillot rétractile.

Ponction de rate.

Nombreuses leishmanias, presque toutes extra-cellulaires.

Polynucléaires neutrophiles 19

Lymphocytes 2

Moyens mononucléaires 55

Grands mononucléaires 14

Formes jeunes (orthobasophiles) 10

Le malade est traité par l'antimoine, mais trouvant la guérison trop longue à venir, il sort de la Clinique Médicale au bout d'un mois.

OBSERVATION II

SUR UN CAS DE KALA-AZAR

H. Esbach. Arch. Med.-chir. de Province, 1927. N° 1.

Un jeune homme de 24 ans, se présente en juin 1925 avec un aspect cachectique, vouté, la poitrine rentrée, le ventre saillant, la figure osseuse et bronzée.

La teinte jus de réglisse foncé, est intense sur les parties découvertes : face, cou, mains. Elle est presque aussi accusée sur les avant-bras d'ordinaire couverts. Elle est plus claire sur les flancs et la région sous-ombilicale de l'abdomen. De petites taches pigmentaires sont éparses sur les cuisses. Il n'y a pas de pigmentation des muqueuses.

Le volume du ventre est lié à l'existence d'une rate énorme, occupant l'hypocondre gauche, une partie de la fosse iliaque et s'avancant jusqu'à l'ombilic, elle mesure 23 centimètres sur 23. Elle est lisse, résistante, à bords tranchants, non douloureuse.

Le foie mesure 14 centimètres de hauteur.

Le poids est de 53 kgs pour une taille de 1 m. 68.

L'appétit manque, la langue est propre.

Le malade a des transpirations la nuit ; il ne croit pas avoir de fièvre ; son pouls est à 72. En réalité, il présen-

te un accès de fièvre quotidien ; la température est à 37° le matin et monte le soir à 39°2 ou 39°8.

Il n'a jamais toussé.

Si intense était la teinte bronzée que l'aspect rappelait celui de la maladie d'Addison. Si frappante la maigreur et l'anémie qu'elle évoquait une tuberculose avancée. L'examen cytologique du sang élimine la leucémie : il renferme 4.480.000 globules rouges.

4.000 globules blancs, dont 40 % de poly et 60 % de lymphocytes sans éosinophiles ni parasites ; le sang est fluide et ne contient que 60 % d'hémoglobine.

Antécédents. — Le jeune homme n'a jamais quitté le Cher que pour accomplir la première partie de son service militaire en Tunisie, d'avril 1921 à décembre 1922 ; il a séjourné à Tunis et a passé deux mois en Kroumyrie à Aïn-Draham. Il est ensuite resté 1 mois 1/2 à Antibes de décembre 1922 à février 1923 ; puis il est allé à Dijon, jusqu'en mai 1923, d'où il a regagné le centre et Paris. Il n'a eu ni paludisme ni dysenterie.

Etudiant à Paris, il s'est senti malade en janvier 1925 avec une constipation opiniâtre inaccoutumée. Puis se sont déclarés des accès de fièvre avec sueurs profuses, une anoréxie suivie d'un amaigrissement progressif, une teinte de plus en plus foncée, une faiblesse croissante qui l'oblige dès lors à cesser toute occupation et le fait renvoyer dans sa famille.

Diagnostic. — L'association de fièvre, teint bronzé, grosse rate chez un individu ayant séjourné sur les rives de la Méditerranée éveille l'idée du kala-azar. Le diagnostic de paludisme méconnu, kala-azar, ou autre affection splénique ne peut être porté cependant sans un examen de suc splénique.

Une ponction de la rate permet de faire un frottis qui est alors démonstratif. Dans les grandes cellules

mononuclées à large protoplasma de type endothélial de la pulpe splénique se trouvent des corpuscules arrondis ou ovoïdes de 3 à 4 μ , à protoplasma bleuté, renfermant deux masses chromatiques l'une arrondie, plus volumineuse, l'autre allongée en bâtonnets. D'autres corpuscules sont libres et en amas. Ce sont des corpuscules de Leishman.

Traitement. — Pendant 4 mois, le malade a des injections intraveineuses de médicament (émétique) suivant la technique de Di Christina et Caronia. Les séries ont été de 10 injections de 0 gr. 12 d'émétique en moyenne. Sous l'influence de la médication la fièvre a cessé, les forces sont revenues, le teint s'est éclairci, et la rate a repris ses dimensions normales.

La régression complète de la rate qui occupait la moitié de l'abdomen, n'est pas le fait le moins surprenant de cette observation : non plus que la longue durée de l'incubation de la maladie, plus de 2 ans s'étant écoulés entre le séjour dans les pays méditerranéens et l'écllosion des premiers symptômes.

Un an et demi après la cessation de tout traitement, la guérison se maintient, la santé est parfaite.

OBSERVATION III

SUR UN CAS DE KALA-AZAR D'ORIGINE MACEDONIENNE SURVENU CHEZ UN ADULTE ET OBSERVE A PARIS

Carnot et Libert. Bul. Soc. Med. des Hôp. de Paris.
8 juillet 1921.

C... Samuel, âgé de 30 ans est entré dans notre service, à Beaujon, le 29 avril 1921. Il se plaignait d'une extrême fatigue, d'une perte de forces telle qu'il était obligé de garder le lit ; il n'accusait aucune douleur localisée, aucun signe fonctionnel qui fut de nature à attirer l'attention sur tel ou tel appareil, mais seulement cette adynamie extrême. De fait au premier abord on était frappé par l'aspect de cet homme qui, blême, les téguments pâles, décolorés, un peu terreux, présentait en même temps un œdème assez accentué aux membres inférieurs, mais fort net aussi à la face qui paraissait bouffie : au premier coup d'œil on reconnaissait un état d'anémie extrême et de véritable cachexie. D'autre part une exploration, même très superficielle, permettait aussi de reconnaître, dans l'hypocondre gauche, l'épigastre, et, jusque dans le blanc gauche, l'existence d'une masse dure, légèrement douloureuse, régulière, à contours nets, peu mobile avec la respiration, et qui ne pouvait être que la rate hypertrophiée.

Dès le premier jour, avant même d'avoir interrogé et examiné complètement le malade, une goutte de sang fut prélevée par piqûre du doigt et portée sous le microscope : un simple coup d'œil permit d'écarter l'idée d'une leucémie, car il fallait parcourir plusieurs champs pour rencontrer un leucocyte.

Nous reprîmes alors l'examen de notre malade, et nous pûmes recueillir de sa bouche les détails suivants : il avait été bien portant jusqu'au mois de septembre 1918 ; on ne trouvait rien qui fut digne d'être noté ni dans ses antécédents héréditaires, ni dans ses antécédents personnels jusqu'à cette date. Il avait depuis 1914 fait toute la campagne sur le front français ; puis en février 1918 il avait été envoyé en Macédoine où il avait servi dans un bataillon de Sénégalais.

De février à septembre 1918 il s'était parfaitement bien porté. En septembre son bataillon qui, dit-il, avait jusque-là opéré dans des régions montagneuses redescendit dans la plaine. Et c'est alors que notre homme ressentit les premières atteintes de sa maladie : il présentait en effet depuis cette époque, des accès fébriles, qui se reproduisaient tous les deux ou trois jours, sans toutefois présenter une fixité bien nette dans leur date d'apparition.

Ces accès étaient annoncés par un frisson, auquel succédait une sensation de chaleur très marquée et l'apparition de sueurs profuses. Ils avaient une durée variable de deux heures à une demi journée. Le malade fut alors évacué à Salonique ; il séjourna à l'hôpital, puis au camp français. Durant tout ce temps, les accès fébriles se reproduisirent. Notre malade ne pouvait donner aucune précision sur l'intensité du traitement quinquinique qu'il avait subi alors ; il disait seulement qu'on lui en avait fait prendre beaucoup, même à titre préventif, alors qu'il ne présentait aucun accès fébrile, et que, d'au-

tre part, la continuation du traitement ne s'était pas opposé à la survenue et à la répétition des accès fébriles ; il affirmait que, durant son séjour à Salonique, trois examens de sang avaient été pratiqués en vue de déceler le paludisme et étaient demeurés négatifs.

En août 1919, C... fut rapatrié et d'après ses dires, il resta un an sans avoir de grands accès fébriles : fatigué, anémié, légèrement fébrile de temps à autre, il ne fut, durant toute cette année pas vraiment malade, et put travailler et exercer son métier de charretier à Paris.

En septembre 1920, les accès fébriles réapparurent, dit-il, et, en novembre 1920, il fut pris d'une bronchite qui motiva son entrée à l'hôpital Bichat, dans le service de M. Guillemot, où il fit un long séjour. M. Guillemot a bien voulu nous communiquer les feuilles de température qui correspondent à cette période, et nous donner des renseignements grâce auxquels nous pouvons connaître cette partie de l'histoire de notre malade.

Nous avons appris, notamment que le malade est entré à l'hôpital Bichat en novembre 1920 et y a séjourné jusqu'au mois de mars 1921. Durant tout ce séjour, il a présenté des signes de bronchite et de congestion pulmonaire, sans qu'à aucun moment l'examen des crachats ait pu montrer la présence de bacille de Koch. Dès le début de son séjour à Bichat, C... présenta de la fièvre intermittente, mais sans apyrexie absolue entre les accès et sans régularité dans leur survenue. La rate était au début difficilement accessible à la palpation, et ce n'est que le 7 février 1921 qu'il est fait mention de la tumeur splénique emplissant l'hypocondre.

Durant tout ce séjour à Bichat, les examens demeurèrent négatifs, en ce qui concerne le paludisme. Une hémoculture fut également négative. Enfin, des lames de sang furent soumises à l'examen de M. Roubaud qui ex-

clut absolument le paludisme et qui suggéra que, peut-être la ponction de la rate montrerait d'autres hématozoaires (spirochètes ou leishmanias). Cette ponction fut pratiquée, mais ne donna issue qu'à du sang, et ne put, par suite du refus du malade, être renouvelée.

Le traitement institué par M. Guillemot et qui consista successivement en quinine, macéré de quinquina, cacodylate, néosalvarsan et sulfarsénol, n'amena que des améliorations passagères, et, vers la fin de son séjour à Bichat, le malade présentait de grandes oscillations thermiques analogues à celles que nous pûmes observer à Beaujon.

Mais au moment où nous soignons cet homme, nous n'avions pour tout renseignement que ses dires et les signes que nous pouvions constater. Parmi ceux-ci, celui qui, le premier attira notre attention, fut l'existence d'une fièvre élevée, à type intermittent, dont nous donnons la reproduction ci-contre.

L'examen méthodique permettait en outre de noter les signes suivants : la rate énorme, atteignait et dépassait même la ligne médiane d'une part, descendait à deux travers de doigt au-dessous de la ligne ombilicale d'autre part. Les dimensions en étaient les suivantes : axe longitudinal 20 cm., axe transversal, 16 cm.

Le foie se montrait lui aussi un peu hypertrophié, accessible à la palpation sous le rebord costal qu'il dépassait de deux travers de doigt environ ; il était un peu douloureux. Pas d'ascite.

Il n'y avait pas de troubles digestifs, en dehors d'une diarrhée légère : l'appétit était conservé, la langue était humide et nullement saburrale. Avec la splénomégalie ce qui frappait le plus c'était l'existence d'un degré d'anémie très prononcé et d'une cachéxie avec œdème ; la peau blanche, blafarde était un peu sèche au toucher, constellée de taches de rousseur au visage et sur les

maines, mais sans pigmentation anormale. Il n'y avait non plus aucune trace de pigmentation sur les muqueuses. On ne trouvait aucune adénopathie. Enfin en dehors de l'existence de quelques râles ronflants et sibilants disséminés dans les poumons et d'une albuminurie légère, l'examen le plus minutieux ne montrait aucun symptôme anormal. L'appareil circulatoire notamment était indemne. La pression artérielle mesurée au Pachon, donnait les chiffres suivants : Mx 12 — Mn 6.

En présence de cette cachexie, de cette splénomégalie et de cette température intermittente, après avoir éliminé par une hémoculture qui demeura négative l'idée d'une septicémie, nous fîmes nous aussi des examens de sang qui suffirent à éliminer le diagnostic de paludisme. Pas d'hématozoaires, pas de croissants, pas de mononucléose mais au contraire une grosse leucopénie.

Le 6 mai, par exemple, un examen donna :

Hématies : 2.300.000.

Leucocytes : 2.000.

Hémoglobine : 60 (Talkwist).

Polynucléaires : 40.

Moyens et grands mono : 59.

Lymphocytes : 1.

La ponction de la rate montra, par contre, tantôt isolés, parfois groupés, soit extra-cellulaires, mais quelquefois contenus dans une grande cellule ou dans un leucocyte, des parasites qui présentaient l'aspect suivant :

« Les auteurs donnent une description morphologique extrêmement détaillée des leishmanias qu'il n'y a aucun intérêt à reproduire).

Nous n'eûmes pas de peine à nous convaincre qu'il s'agissait là de corpuscules de Leishman-Donovan, et que notre malade était atteint de kala-azar. M. Mesnil, au contrôle de qui nous avons depuis soumis nos préparations, a bien voulu les examiner et a confirmé ce diagnostic.

Nous nous mîmes aussitôt en devoir d'instituer le traitement par les injections intraveineuses d'émétique, qui a donné de si beaux résultats aux Indes, entre les mains de nombreux auteurs. Une première injection intraveineuse de 0 gr. 05 fut bien supportée. Le 12 mai une deuxième injection de 0 gr. 10 fut suivie presque immédiatement de quintes de toux extrêmement violentes, incessantes, avec sensation d'angoisse extrême, et qui ne cédèrent qu'à l'injection d'une faible dose de morphine.

D'ailleurs la cachexie avait progressé ; depuis le 9 mai la courbe thermique décrivait des oscillations énormes, passant de 41° à 35° ; le malade s'affaiblissait de plus en plus ; des pigments biliaires apparaissaient dans les urines, l'albuminurie augmentait, le ventre se météorisait légèrement ; *par contre la rate paraissait diminuer de volume*, un léger subdélire apparaissait.

Le 14 mai, notre malade était depuis la veille en hypothermie, il délirait légèrement, il était somnolent : nous pratiquâmes cependant encore une injection intraveineuse de 0 gr. 05 d'émétique. Mais la somnolence avait fait place à un demi-coma, et notre malade succombait à 7 heures du soir.

L'autopsie ne put être pratiquée que tardivement, 48 heures après la mort. En voici le compte rendu : à l'ouverture de la cavité abdominale, pas d'ascite non plus qu'aucune réaction péritonéale. Rate énorme, de teinte violacée, présentant à sa surface des îlots blanchâtres de périsplénite ; poids, 1.660 gr. Foie volumineux, mou, gros, sans épaississements de la capsule, mais présentant

à la coupe des zones alternativement jaunes et rouges, rappelant l'aspect de l'atrophie aiguë. Poids 2.690 gr. Œdèmes assez accentués à la surface du cerveau. Les autres organes ne présentaient, en dehors d'un peu de congestion des poumons aucune altération microscopique.

L'examen histologique nous a révélé une altération considérable du foie, avec cytolysé presque complète, seules quelques cellules, groupées autour des veines centro-lobulaires, sont reconnaissables et se montrent très surchargées de gouttellettes de graisse et de pigment ocre ; pas de sclérose considérable. Les zones alternatives d'hystolysé presque complète et de dégénérescence granulo-pigmentaire correspondent aux zones alternativement jaunes et rouges notées macroscopiquement.

La rate est mieux conservée que le foie ; sa capsule n'est pas épaissie, les glomérules paraissent en partie vides de leurs éléments cellulaires ; le reste du tissu est spongieux, en partie déshabité des éléments lymphoïdes.

Les reins présentent des glomérules d'aspect normal avec travées de sclérose assez étendues ; les tubes sont au contraire mal conservés.

Enfin, l'examen des autres organes, notamment de la surrénale, du corps thyroïde, de l'hypophyse, ne nous a montré aucune altération fondamentale.

Mais ce qui domine dans cette autopsie, c'est que nous n'avons pu, ni sur les coupes des différents organes, ni sur des frottis de moelle osseuse et de pulpe splénique, mettre en évidence aucun élément parasitaire net, alors que nous nous attendions à en rencontrer en très grand nombre. Cette disparition des parasites est-elle due au caractère tardif de notre autopsie ? Cela nous paraît possible, puisque tous les auteurs s'accordent à conseiller de rechercher les parasites aussitôt après la mort, et sur des frottis plutôt que sur des coupes. Le début du

traitement par l'émétique est peut-être pour quelque chose dans la disparition des parasites, car les résultats obtenus aux Indes sont vraiment très constants et très rapides, et nous pensons que l'échec du traitement dans le cas que nous rapportons ne peut être imputé qu'à la date très tardive à laquelle il a été institué et à l'état de cachexie extrême où se trouvait notre malade.

OBSERVATION IV

UN CAS TUNISIEN DE KALA-AZAR DE L'ADULTE

Burnet et Masselot. Bull. Soc. Med. Hôp. de Paris, 12 juin 1925.

Il s'agit d'une malade de 38 ans, sans profession, entrée le 28 novembre 1924 dans le service de l'un de nous pour des accès de fièvre à type pseudo-palustre, ayant débuté le premier novembre 1924. L'accès consiste en frissons violents qui durent une demi-heure, suivis de sensation de chaleur qui dure quatre à cinq heures et se termine par des sueurs abondantes. La température atteint 39° à 40°.

La malade a fait, en août, septembre et octobre 1923, une affection semblable, consistant en fièvre intermittente très vive, grosse rate et anémie très marquée, qui l'a conduite en deux mois environ à un état de cachexie tel qu'une issue fatale semblait devoir intervenir. Contrairement à toute attente la malade guérit et resta d'octobre 1923 à novembre 1924 sans présenter de température et dans un état général parfait.

A titre d'indication, nous signalons qu'à cette époque les hémocultures étaient restées négatives, les sero-diagnostic négatifs également, l'intradermo-réaction de

Burnet négative ; la recherche de l'hématozoaire était demeurée infructueuse et plusieurs injections de quinine à 1 gr. 50 pro die, n'avaient donné aucun résultat.

L'examen du sang pratiqué à cette époque avait montré :

Forte anémie : 1 million 300 mille hématies.

Leucopénie : 2.100 leucocytes.

Formule leucocytaire : Poly 60 %

Mono 30 %

Lympho 10 %

Il est important de signaler qu'au cours de cette première atteinte la rate était devenue très grosse et dure et que cette tuméfaction de la rate avait complètement disparu à la guérison.

Les antécédents de la malade sont assez chargés : typhoïde en 1912, bronchite en 1918, adénite cervicale suppurée en 1918, abcès torpide de la fosse iliaque gauche en 1922, d'étiologie indéterminée. La malade ne peut néanmoins être considérée comme une tuberculeuse. Elle ne présente aucun foyer viscéral ou périphérique de tuberculose appréciable. Les radiographies sont normales, elle ne tousse pas, elle ne crache pas, n'a pas d'hypertrophie ganglionnaire. Aucun signe de syphilis et pas de signe d'intoxication exogène. La malade se présente à l'examen comme une anémique à grosse rate. Cette fois-ci l'anémie est moins intense. Voici les résultats fournis obligeamment par le Dr Durand :

Globules blancs : 2.325 (nous notons la même leucopénie).

Globules rouges : 3.999.000.

Hémoglobine : 72 %.

Formule leucocytaire : Poly 55.

Eosinophile 1.

Grands mono 23, e

Lympho 20.

Cette anémie s'accompagne d'une hypertrophie splénique très notable. La rate, dure, atteint presque l'ombilic, elle semble très mobile, n'est nullement douloureuse à la pression et ne varie pas de volume. En dehors de son anémie, de son amaigrissement et de sa splénomégalie, la malade ne présente qu'une fièvre vive, sautant quelquefois un jour, procédant par accès brutaux, la laissant en parfait état dans l'intervalle des accès qui rappellent tout à fait la fièvre palustre. Les recherches d'hématozoaires sont négatives. Les injections intramusculaires de sels de quinine à dose massive et les injections intra-veineuses de quinine répétées, ne donnent aucun résultat et permettent d'éliminer de façon absolue l'hypothèse d'une infection palustre.

Aucun autre symptôme n'est constaté chez notre malade ; en particulier, on ne note ni pigmentation de la peau, ni hypertrophie ganglionnaire, ni éruptions, ni troubles gastro-intestinaux, ni hémorragies.

Tous les examens pratiqués, il y a deux ans, hémoculture, sero-diagnostic, intradermo-réaction de Burnet, sont répétés plusieurs fois sans succès. L'hypothèse de kala-azar étant soulevée une ponction de la rate est pratiquée le 6 janvier 1925 et ne donne aucun résultat, la rate n'ayant sans doute pas été atteinte par l'aiguille. Il n'existe aucun autre symptôme méritant d'être signalé.

Devant l'échec de toute thérapeutique, y compris l'électrargol intra-veineux et les collobiases d'or intra-veineuses, une splénectomie est tentée par le Dr Bouquet dans l'espoir de juguler la maladie ; mais le pôle supérieur de la rate étant adhérent on est obligé de laisser

l'organe en place. Des ponctions faites avec une grosse aiguille, en plein tissu splénique permettent de déceler à l'examen direct la présence de *Leishmanias* du kala-azar.

Les suites opératoires ont été troublées par une broncho-pneumonie qui a emporté la malade en une semaine. Le traitement par l'émétique de soude n'a pu être tenté.

OBSERVATION V

OBSERVATIONS OPHTALMOLOGIQUES CHANGEMENTS OPHTALMOLOGIQUES DANS LA LEISHMANIOSE GENERALISEE

Trantas. Résumé In Tropical Diseases Bulletin. 1916.

Homme âgé de 26 ans. Avait présenté des symptômes de kala-azar pendant 6 mois et avait reçu comme traitement à l'hôpital huit injections de salvarsan. L'examen du sang montra 2.136.000 globules rouges par m/mc., et 2.600 globules blancs, hémoglobine 50 %. L'examen des yeux à la sortie du malade donna les résultats suivants :

Œil droit. Hémorragie dans la moitié inférieure de la rétine de six à sept millimètres de diamètres, à contours ronds et irréguliers. La papille optique était très altérée, sombre, ses contours n'étaient visibles que du côté temporal seulement, peut-être à cause de l'épanchement sanguin. Les artères étaient modérément dilatées, comme les veines. Légers amas de pigment dans la choroïde à la périphérie.

Œil gauche. Même décoloration de la papille optique, mais à un moindre degré. Le bord de la papille n'était visible que du côté externe seulement. En haut, au bord de la papille, une tache rouge, ressemblant à une hémor-

ragie, mais disparaissant quand le globe était pressé avec le doigt durant l'examen ophtalmoscopique ; par conséquent, il s'agissait probablement d'un simple vaisseau dilaté. Les vaisseaux de la rétine étaient modérément larges. A la périphérie, pigment chorôidien. Vision normale. Un second examen de sang fait immédiatement après l'examen ophtalmoscopique montra 2.800.000 globules rouges par m/mc, 2.400 leucocytes et 34 % d'hémoglobine.

OBSERVATIONS VI ET VII

LEISHMANIOSE VISCERALE DE LA SECONDE ENFANCE ET DE L'ADOLESCENCE

Sorge. *Riforma Medica*. N° 4. 1930.

Z... Agathe et Horace, cousins germains, respectivement âgés de 24 et 18 ans, originaires de Misterbianco (Catane). Aucun antécédent personnel.

Agathe eut la rougeole à cinq ans, fut réglée à 15 ans, épousa à 21 ans un jeune homme de bonne santé. Elle eut une grossesse qu'elle conduisit à terme au mois de mars ; l'enfant, qui fut mis en nourrice à cause de la maladie de sa mère, est en bonne santé. A peine remise elle alla s'établir à la campagne dans une ferme située à 5 kilomètres de Misterbianco, dans une région palustre. Aux premiers jours d'octobre 1928, le frère et la sœur furent pris, à peu de jours d'intervalle, d'une fièvre précédée de frissons, d'abord quotidienne, puis à type tierce. De pareils accès se répètent pendant 3 mois environ, avec quelques rémissions rapportées à la quinine. A cette période Agathe vint à la ville et un examen de sang pratiqué dans notre laboratoire montra l'existence d'une infection palustre (nombreux schizontes et gamètes de *plasmodium precox*). Un traitement quinique énergique et régulier fut prescrit, il fut appliqué

aussi au frère, et les deux malades guérirent en peu de jours. Ils se portèrent bien pendant quatre mois environ. Vers le 10 avril le frère fut pris à nouveau par une fièvre élevée, précédée de frissons, qui survenait en général dans l'après-midi, arrivait à 40° et cessait avec des sueurs profuses aux premières heures du matin. Dix jours après environ, la sœur tomba malade et présenta les mêmes troubles. Chez tous les deux, la fièvre, uniforme dans son cours, et rebelle à toute thérapeutique, même à la quinine, resta invariable jusqu'à l'admission à la clinique de ces deux malades. A mesure que les accès se répétaient, le mauvais état général des malades augmenta, ils devinrent pâles, asthénisés, anoréxiques et enfin ne purent plus quitter le lit. L'abdomen augmentait de volume surtout aux dépens des deux quadrants supérieurs. De temps en temps avec les accès fébriles apparaissaient des vomissements alimentaires. Parfois de la diarrhée pendant un jour.

A l'entrée à la clinique, au mois de juillet 1929, outre la fièvre, avec les caractères que nous avons précisés, les deux malades offraient à peu près les mêmes signes objectifs : pâleur très prononcée, d'une teinte particulière, tendant au jaune ocre. Micro-polyadénie. Hypotonie musculaire. Souffles anémiques. Hépatome et surtout splénomégalie. La rate chez ces deux malades atteignait la ligne biliaire en bas et dépassait la ligne médiane. L'examen sanguin donna les résultats suivants :

Horace :

Hémoglobine, 40 %.	}	Lympho 29.
Globules rouges 2.850.000.		Mono 5.
Globules blancs, 2.600.		Eosino 1.
Anisocytose, poikilocytose rares.		Poly 64.
Normoblastes — Cel. de Rieder 1.		

Agathe.

Hémoglobine, 43 %.	{	Poly, 66.
Globules rouges 2.400.000.		Lympho, 30.
Globules blancs, 1.500.		Mono, 4.

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie; environ 500 normoblastes basophiles, ortho et polychropatiques par m/mc.

Le 22 juillet dans la pulpe splénique d'Agathe on trouva quelques rares leishmanias, à peine deux à trois éléments parasités pour de nombreuses préparations minutieusement examinées. Chez le frère l'examen parasitologique fut plus laborieux et présenta beaucoup de difficultés. D'abord examen négatif dans la moelle sternale, négatif quelques jours plus tard dans la pulpe splénique. Le 12 août finalement nombreuses leishmanias dans la moelle tibiale. Chez les deux malades le traitement par l'antimoine fut commencé et conduit avec la même technique que dans l'observation II. Chez Agathe la fièvre céda après la dixième injection ; chez Horace après la quatorzième. Il subsista cependant une petite élévation thermique à 37°1-37°3 qui ne disparut qu'un peu plus tard. Le traitement fut continué pendant un mois environ après l'apyrexie jusqu'aux doses totales de 1 gr. 10 et 1 gr. 40. La formule sanguine s'améliora rapidement, avec une cure de foie conduite parallèlement. L'hépatomegalie et la splénomégalie commencèrent à diminuer en même temps que la fièvre, mais leur réduction fut très longue, et ils ne sont pas normaux après plusieurs semaines.

OBSERVATION VIII

SUR UN CAS DE KALA-AZAR TRAITE PAR LE 205 BAYER (1)

Mollow. Arch. f. Schiffs und Tropfen Hygiene 1922.

Ch. Z..., 27 ans, paysan du Nord de la Bulgarie, entré le 29 juillet, décédé le 14 août.

Rien à signaler dans les antécédents héréditaires et collatéraux de ce malade.

Il fut légèrement blessé au mollet gauche en 1916. Retourné au front il fut fait prisonnier par les Grecs en 1918 et resta 26 mois dans leur pays.

Il passa l'hiver 18-19 près de Monastir ; en février 1919 il fut transporté à Salonique, en avril, il fut envoyé en Thessalie. Déjà au début de juin il avait été atteint avec plusieurs de ses collègues d'une fièvre dont il ne se débarrassa plus. Tous devinrent faibles, pouvaient à peine se mouvoir et n'étaient pas en état de quitter le lit. Plusieurs de ses camarades succombèrent à la fièvre. Ils avaient pris en vain beaucoup de quinine. La population du pays doit avoir aussi souffert de la même fièvre. Au mois de mars il fut envoyé en Epire, il y séjourna

(1) Nous ne reproduisons que les faits essentiels de cette très longue observation.

tout l'été et se sentit parfaitement bien portant. En septembre 1920 il fut libéré et regagna son pays natal. Dans son village il se sentit assez bien portant, cependant il n'avait pas d'appétit. Dix jours après son arrivée, il fut pris de fièvre avec de violents frissons. Depuis lors il eut de la fièvre tous les deux jours, il avait un frisson vers quatre heures de l'après-midi, et ensuite de la fièvre pendant toute la nuit, jusqu'au lendemain à midi. Pendant les accès de fièvre, il avait de violents maux de tête et il était tout courbaturé. La fièvre dura de septembre à janvier 1921. Elle persista malgré la prise quotidienne de quinine. Au mois de janvier elle disparut pendant vingt jours, puis elle réapparut de nouveau. En février le malade commença à saigner du nez tous les jours et à la même époque des taches sanglantes apparurent sur la peau des jambes. En mars la fièvre cessa ainsi que les épistaxis. Les hémorragies durèrent plus longtemps, la rate s'hypertrophia davantage, les douleurs en cette région devinrent plus fortes. Finalement la rate devint si grosse qu'elle remplit tout le ventre et occasionna de violentes douleurs. Le patient fut contraint à garder le lit où il se sentait surtout bien dans une position parfaitement horizontale ; le décubitus latéral était impossible car il augmentait les douleurs. Il y a un mois apparurent sur la peau du visage des bras et des jambes des papules petites, douloureuses, qui commencèrent bientôt à suinter et ensuite se transformèrent en petits ulcères qui s'accrurent lentement. Ces ulcères atteignirent la grosseur d'une pièce de 20 pfenig et guérèrent lentement.

Depuis la maladie l'appétit a disparu et le malade devint de plus en plus faible. Selles toujours régulières, ni diarrhée ni constipation. A son entrée le malade se plaint de violentes douleurs spléniques et de fortes courbatures.

Etat présent. — Musculature altérée, pannicule adipeux faible. Le patient paraît amaigri et misérable. L'amaigrissement ressort particulièrement quand on compare avec le ventre fortement saillant. Température 36°5. Le malade paraît très souffrant, il ne peut se tenir debout, car dans cette position, il ressent de vives douleurs dans la région splénique. L'intelligence, la conscience sont parfaitement normales.

Peau sub-ictérique, muqueuses très pâles, pétéchies nombreuses, confluentes par place, atteignant la grosseur d'une lentille. Sur le dos du pied droit un ulcère de la grosseur d'une pièce de 1 mark, à surface granuleuse, faiblement sanguinolente ; sur le dos de la main droite et de la main gauche un petit ulcère couvert de croûtes, après leur ablation apparut une surface granuleuse, rouge, saignant facilement, entourée de bords tout à fait bas. Ulcères semblables sur le scrotum. Dans le sillon naso-labial gauche une croûte de la grosseur d'une pièce de 20 pfenigs. Plus loin sur la joue une cicatrice assez étroite, d'environ deux centimètres de long. Ganglions lymphatiques non hypertrophiés.

Gencives tuméfiées, saignant facilement. Tension 110/75.

Ventre fortement augmenté de volume, 88 cm. à la hauteur de l'ombilic. A la palpation il est tout entier rempli par une rate fortement hypertrophiée qui s'étend jusqu'au bassin ; sa longueur déterminée par la percussion est de 30 cm. Elle est très dure et douloureuse, les incisures sont nettement prononcées. A l'auscultation, sous le rebord costal, on entend des frottements prononcés.

Le foie est nettement palpable jusqu'à deux travers de doigt sous le rebord costal sur la ligne médiane, il est dur, lisse et douloureux. Pas d'ascite.

Urines : urobiline et urobilinogène, faibles traces d'albumine, pas de sucre ni de cylindres.

Examen sanguin du 29 juillet :

Globules rouges 2.500.000.

Globules blancs, 2.500.

Hémoglobine 30 %.

Index colorimétrique 0,60.

Formule :

Poly 75.

Lympho, 25.

Le malade n'avait plus de fièvre, malgré cela son état ne s'améliorait pas, son poids diminuait, la pression sanguine tomba à 105/70. La rate grossit davantage, les douleurs devinrent intolérables. Le malade se mit à tousser et à cracher, sans signes physiques objectifs. Les pétéchiez pâlirent lentement, de nouvelles apparurent en très petit nombre ; les ulcères guérirent et il ne s'en forma pas de nouveaux.

Le malade devient de plus en plus cachectique, de l'œdème apparut aux jambes.

Un deuxième examen de sang le 4 août donna les résultats suivants :

2.100 leucocytes, dont :

Poly 58,5 %.

Lympho 41 %.

Monocytes 0,5 %.

Le 8 août la longueur de la rate atteignit 39 cm. le tour de ventre était de 92 cm. Des frottements sont nettement perçus par la main qui palpe la rate.

Le 9 août ponction du foie qui permet de déceler la présence de nombreux corpuscules de Donovan typiques, en partie libres, en partie contenus dans des cellules hépatiques,

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Hémoglobine 25 %.

Index colorimétrique 0,55.

Globules rouges 1.900.000.

Globules blancs 1.670.

Formule :

Poly 70.

Lympho 27.

Myélocytes 3.

Le nombre des thrombocytes est fortement abaissé : 25.000. Forte anisocytose avec polychromatophilie, pas d'érythroblastes.

Mort dans la nuit du 13 au 14, après une injection de Bayer 205.

Autopsie :

Rate 2.820 gr., 31 cm. x 17 cm. x 6 cm. Périsplénite fibreuse chronique et périsplénite fibrineuse circonscrite.

Foie 3,900 gr.

Pneumonie catarrhale ; dégénérescence parenchymateuse et adipeuse des reins ; hydro-péricarde ; dégénérescence parenchymateuse du myocarde ; adhérences pleurales.

OBSERVATION IX

KALA-AZAR MEDITERRANEEN CHEZ UN ADULTE

Meslay-Coirre et Cochez. Revue de Médecine et d'Hygiène Tropicale, N° 4. 1928.

M. G... Q..., 22 ans, livreur, célibataire, est entré à l'hôpital dans un état cachectique avancé avec fièvre, étiquetée fièvre typhoïde ou paludisme, le 20 mars 1928.

L'affection actuelle aurait débuté en novembre 1927 par de la fièvre avec fatigue générale progressive et quelques troubles gastro-intestinaux : notre malade aurait même eu, à cette époque, une hématurie assez abondante.

A l'examen, nous nous trouvons en présence d'un homme profondément amaigri, le tronc décharné, les membres squelettiques — d'une pâleur extrême — les muqueuses décolorées. Le développement de l'abdomen contraste avec l'amaigrissement général et fait penser à une cirrhose. Sous la peau flasque présentant une circulation collatérale sus-ombilicale, il est facile de palper une rate énorme, descendant presque jusqu'à l'ombilic, non déformée, indolore, de consistance ferme, mais pas très dure.

Le foie est gros, il déborde les fausses côtes de trois travers de doigts, sa consistance est très ferme.

Il ne semble pas exister d'ascite.

Le malade présente une fièvre irrégulière, oscillant entre 37° et 39°.

Le malade nous raconte qu'un effort, la marche provoque aussitôt une poussée thermique avec frisson et sueurs.

Par ailleurs, l'examen reste à peu près négatif. Le cœur accéléré ne présente pas de lésions.

A l'auscultation des poumons on perçoit une respiration rude aux deux sommets et de l'obscurité avec quelques râles à la base gauche, tenant sans doute à l'hypertrophie splénique.

Les réflexes sont normaux, la T. A. est basse 12,9.

Les urines ne continennent ni sucre, ni albumine. L'interrogatoire nous apprend que notre jeune malade a fait son service militaire en Algérie dans le département d'Oran, aux confins du Maroc et qu'il n'est rentré en France que depuis le mois de septembre, époque à laquelle il a commencé à sentir ses forces décliner.

Durant son service militaire, il a présenté quelques ulcérations à la partie inférieure des deux jambes, au niveau du cou de pied, blessures provoquées, disait-il, par le frottement de mauvaises chaussures ; ces plaies ont suppuré longtemps et ont mis des semaines à se cicatriser : elles ont d'ailleurs laissé des traces sous formes de cicatrices très pigmentées.

Il a de plus été hospitalisé à Oran pour une dysenterie sans qu'on puisse préciser la nature de celle-ci.

En présence de ce tableau clinique nous pensons au diagnostic clinique de syndrome de Banti, et essayons d'en préciser l'étiologie par des examens de laboratoire.

La recherche des hématozoaires dans le sang est négative.

La formule leucocytaire est la suivante le 28 mars :

Globules rouges 3.100.000 irréguliers, déformés, sans hématies nucléées.

Globules blancs 1.500.

Polynucléaires	41
Grand mono	42
Moyens mono	10
Lympho	7

La coagulation est anormale. Il y a auto-agglutination et coagulation plasmatique.

Hématoblastes diminués : 40.000 environ.

Temps de saignement : trois minutes. Temps de coagulation : quinze minutes.

Hémoglobine 50 %.

Le Wasserman est négatif.

Une hémoculture est négative.

Une deuxième numération globulaire faite le 15 avril donne :

Globules rouges : 2.425.000.

Globules blancs : 1.000.

Polynucléaires : 42.

Grands mono : 42.

Moyens mono : 10.

Lympho : 6.

Ces divers examens de laboratoire ne nous permettent pas de formuler un diagnostic étiologique précis. En nous essayons successivement divers agents thérapeutiques — la quinine, l'arsenic, l'iode — sans aucun résultat. L'état général de notre malade décline graduelle-

ment. La fièvre persiste, son amaigrissement devient extrême ; aussi devant l'allure progressive de cette cachexie tentons-nous la splénectomie après une transfusion de 300 cc du sang paternel. Le malade meurt dans la soirée.

La rate, assez adhérente à son pôle postéro-supérieur pèse 1 kg. 700, vidée de son sang, de consistance ferme, mais pas dure, la surface est rouge sauf à un point blanchâtre, trace d'un ancien infarctus.

La résistance au couteau est exagérée ; à la coupe, tranchant sur le fond rouge congestionné de la pulpe on aperçoit quelques petits points blanchâtres, semblant en rapport avec l'épaississement du tissu conjonctif.

A l'autopsie pas d'ascite.

Le foie est gros, jaunâtre, légèrement granuleux, ferme à la coupe, criant sous le couteau.

Les poumons présentent de nombreuses et fortes adhérences à la plèvre pariétale vers leurs bases, également au sommet gauche.

Il existe une congestion marquée des bases.

Le péricarde contient une centaine de grammes de liquide citrin. Le cœur, reins, surrénales ne présentent rien d'anormal.

L'examen microscopique montre des lésions très spéciales.

Les coupes de la rate ont porté sur les points, siège d'infarctus, d'une part, et au hasard, sur d'autres portions du tissu splénique.

Les infarctus ont un aspect classique sur lequel nous n'insisterons pas.

Le reste de la rate, quoique assez modifié, garde pourtant une structure encore reconnaissable. Une légère sclérose épaisit la capsule et les travées conjonctives. Les

corpuscules de Malpighi sont nettement diminués de volume et les éléments lymphoïdes sont plus clairsemés qu'à l'état normal. Dans la pulpe rouge, il existe des zones de congestion intense, mais la lésion vraiment caractéristique est l'intensité extrême de la réaction macrophagique dans la région où se localise le parasite, ainsi que l'a décrit Letulle.

Les tissus apparaissent considérablement modifiés : les éléments endothéliaux de leur paroi sont le siège d'une hyperplasie inflammatoire et en certains points, ils apparaissent bourrés de cellules endothéliales tuméfiées et de grands macrophages. De-ci, de-là on peut même apercevoir de grands plasmodies multinucléés.

Les parasites sont nombreux soit extracellulaires, soit intracellulaires dans les cellules endothéliales ou dans des macrophages, le plus souvent en voie de dégénérescence.

Le foie présente aussi des lésions très importantes et très caractéristiques : on note une transformation lymphoïde du parenchyme hépatique avec désorganisation des travées allant jusqu'à la dislocation complète.

Nous n'avons pas trouvé de parasites sur les coupes du foie.

OBSERVATION X

PREMIER CAS DE KALA-AZAR D'ORIGINE MAROCAINE GUERISON PAR L'ACETYL-AMINO-PHIENYL STIBINATE DE SOUDE (STYBENYL)

Klippel et Monier-Vinard. Bulletin de la Soc. Med.
des Hôp. de Paris. Séance du 20 janvier 1922

Mlle X..., âgée de 25 ans, a toujours eu une santé excellente. En novembre 1920, elle va au Maroc, où elle y remplit les fonctions d'infirmière à l'hôpital de Meknès. Elle y est parfaitement bien portante jusqu'au commencement de mars 1921. A ce moment, elle présenta un petit abcès de la voûte palatine qui survint soudainement sans cause locale bien appréciable. Son incision fit écouler 2 ou 3 gouttelettes de pus et il se cicatrisa aussitôt sans laisser de traces.

Une semaine plus tard, la malade avait soudain un grand accès fébrile, température : 40° et à partir de ce moment commençait une longue période de maladie, de gravité progressivement croissante. Chaque jour se produisait de la fièvre sous forme d'accès violents, d'abord quotidiens, *plus tard biquotidiens*. Quand l'accès était unique, il survenait vers le milieu de la journée et, s'il

y avait deux accès dans les 24 heures, le second se développait dans les premières heures de la nuit. Chacun d'eux débutait par un frisson de 1 à 2 heures de durée, suivi d'une période de chaleur sèche à laquelle mettait fin une abondante crise sudorale. A chaque accès la température atteignait 40° à $40^{\circ}5$. La défervescence fébrile à 37° était complète et se maintenait pendant quelques heures, sauf s'il se produisait deux accès consécutifs, auquel cas la descente de l'accès précédent n'était qu'amorcée.

Cette série d'accès quotidiens ou biquotidiens se poursuivit à partir de la dernière semaine de mars jusqu'au 10 mai environ. Durant ces huit semaines de nombreux examens de sang furent faits en vue de rechercher l'hématozoaire du paludisme, ils furent tous négatifs. Néanmoins on administra du sulfate de quinine à la dose journalière de 1 gr. 50, tantôt par voie digestive, tantôt par injection intra-musculaire et intraveineuse, mais quel que fut le procédé employé, la médication ne diminuait en rien la fréquence ni la violence des accès.

Une détente dans l'état fébrile se produisit pourtant vers le 5 mai. A dater de ce jour, la violence des accès décrut, la température ne dépassant pas 39° et même à partir du 10 mai jusqu'au 25 mai les accès firent défaut, la température vespérale ne s'élevant qu'à $37^{\circ}8$ ou 38° . « Nous verrons plus loin que cet amendement de la fièvre, que l'on pourrait être tenté d'attribuer à la thérapeutique quinique instituée d'une façon continue pendant les huit semaines précédentes, est en réalité un phénomène habituel dans le cycle thermique du kala-azar. »

A la date du 26 mai les accès fébriles reparaissent, leur violence est plus grande qu'auparavant (40° à 41°) leur fréquence augmente aussi, *car dans les 24 heures, il s'en produit désormais au moins deux et parfois trois, eu*

sorte que la rémission thermique intercalaire était brève et presque toujours incomplète.

Diverses recherches de laboratoire furent encore poursuivies et dans des sens divers : toutes furent négatives, l'hématozoaire faisait défaut, les hémocultures restaient stériles, les selles ne contenaient pas d'amibes. La médication quinique reprise avec énergie et continuité, restait sans résultats.

Le 20 juin la malade dont l'état allait empirant, était rapatriée en France, et c'est à partir de son arrivée à Paris, le 25 juin qu'elle a été soumise à notre observation.

A ce moment l'état général de la malade est précaire : les accès de fièvre subsistent, se produisant *au nombre de deux à trois dans les 24 heures* ; la température s'élevant chaque fois à 40° et parfois au-dessus. Le sommeil est mauvais, la faiblesse musculaire augmente de jour en jour, au point que la malade ne peut bientôt plus, malgré sa remarquable énergie, se tenir debout sans être soutenue. Le teint est terreux, les muqueuses sont décolorées, la fonte musculaire très accusée.

L'émaciation des membres contraste avec l'augmentation de volume de l'abdomen. Celle-ci est due à l'hypertrophie de la rate. Cet organe remplit l'hypocondre et le flanc gauches, la région épigastrique et déborde à droite la région ombilicale de deux travers de doigt. Les dimensions exactes sont 38 cm. dans son plus grand diamètre, sur 17 cm dans le sens transversal. L'organe a une consistance dure et ferme, sa surface est parfaitement régulière, il n'est pas douloureux à la palpation, la malade accuse à son niveau des sensations de pesanteur et de gonflement à l'occasion de chacun des accès.

Le foie n'est que très légèrement augmenté de volume dépassant de 2 cm. le rebord costal.

Les fonctions digestives sont mauvaises, l'appétit est à peu près nul, la langue est d'un rouge vif, d'aspect veiné.

Rien à signaler du côté des autres appareils. Le pouls est régulier, variant dans sa rapidité en proportion avec la température. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

En raison des caractères objectifs des accès fébriles considérés isolément, nous pensâmes tout d'abord, comme les premiers observateurs, qu'il s'agissait d'une infection palustre, tant les accès étaient cliniquement identiques à ceux du paludisme. Mais la quinine donnée à nouveau par voie buccale, à la dose de 2 gr. par jour, ne changea en rien la marche de la fièvre. Abandonnant donc, au bout de peu de jours, l'hypothèse d'une infection palustre, qui ne fournissait pas sa preuve ni hématologique, ni thérapeutique, nous fûmes conduits par une analyse plus minutieuse de la marche générale de la maladie et par certaines données cyto-hématologiques à envisager celle de kala-azar.

Plusieurs jours de suite, nous pratiquâmes des frottis de sang obtenu par piqûre de l'oreille en vue de rechercher les parasites de Leishman. Tous furent négatifs.

Le 3 juillet, nous pratiquâmes une ponction capillaire de la rate, après avoir pris la précaution de donner à la malade une potion contenant 6 gr. de chlorure de calcium. Aucun incident fâcheux ne survint au cours ni à la suite de cette exploration.

Cette ponction nous permit de recueillir environ III gouttes de sang dans lesquelles étaient en suspension de petits fragments de substance splénique.

L'examen des frottis, dont nous donnerons plus loin la description montra de nombreux corps de Leishman. M. Mesnil, à qui nous soumîmes aussitôt nos préparations, les considéra comme tout à fait démonstratives.

Dès ce moment nous devions nous appliquer à administrer un traitement à base d'antimoine. Un compte-rendu analytique des bulletins de l'Institut Pasteur nous conduisit à lire l'article original de M. Ph. Manson-Bahr (Lancet 29 juillet 1930) dans lequel cet auteur rapportait le très remarquable résultat obtenu dans un cas de kala-azar, analogue au nôtre par son évolution et sa gravité, par un composé organique d'antimoine : le Stibényl. Nous écrivîmes aussitôt à cet auteur pour lui demander son opinion actuelle sur ce produit, les doses auxquelles il convenait de l'employer, et enfin où nous pourrions nous le procurer, car ce médicament qui est de fabrication allemande est introuvable en France. Nous adressons nos très vifs remerciements à M. Manson-Bahr qui s'empressa de répondre à nos questions, nous encourageant à user de ce médicament et nous indiquant une maison anglaise de produits pharmaceutiques qui pouvait nous en envoyer.

Mais la gravité de l'état de la malade ne permettait pas d'attendre dans l'inaction l'arrivée nécessairement un peu longue du médicament, et nous entreprîmes sans tarder un traitement par le tartrate d'antimoine. Celui-ci fut donné à la fois en potions et en injections intramusculaires. Nous écartâmes pour le moment la voie veineuse parce que des injections de quinine et de médicaments divers avaient rendu presque inutilisables les veines du pli du coude, et, comme le Stibényl devait être administré par voie intraveineuse, nous ne voulions pas risquer d'obturer définitivement les rares veines encore perméables avant d'avoir en mains le médicament duquel nous attendions l'action la meilleure.

La potion de tartrate d'antimoine était dosée de telle sorte qu'une cuillère à café contenait 2 ctg de ce produit, et l'on en donnait 3 cuillères à café par jour.

La solution injectable de tartrate d'antimoine contenait

2 ctg de ce produit par centimètre cube, et une injection de 2 cmc était faite chaque jour dans les muscles fessiers.

Ce traitement fut poursuivi du 6 au 18 juillet. Il ne s'en suivit aucune modification favorable, et même pendant cette période la température ne présenta que des rémissions de plus en plus incomplètes, se stabilisant en plateau continu vers 39°, présentant des paroxysmes uni ou biquotidiens jusqu'à 40°5. Les troubles digestifs s'accrocentuèrent, l'anorexie devint absolue et une légère diarrhée se produisit. La recherche des corps de Leishman pratiquée dans les fèces fut négative, en sorte qu'il est vraisemblable que cette diarrhée était essentiellement d'origine médicamenteuse.

Nous reçûmes le Stibényl à la date du 20 juillet, et à ce moment l'état de la malade était véritablement très mauvais. Suspendant ce jour-là toute autre médication, nous injectâmes dans la veine saphène 5 ctg de Stibényl, et les jours suivants nous poursuivons le traitement de la façon suivante :

22 juillet	12 ctg.
24 juillet	20 ctg.
26 juillet	30 ctg.
28 juillet	20 ctg.
31 juillet	12 ctg.

A partir de la première injection, les accès furent moins violents et de jour en jour l'acmé thermique s'abaissa d'une façon régulière atteignant 37° le premier août ; le pouls suivait une marche parallèle, s'abaissant de 110 à 70 pulsations, l'état général s'améliorait d'une façon très sensible, l'appétit et le sommeil se rétablissaient et les forces augmentaient de jour en jour. La formule hématologique enfin marquait aussi un pro-

grès favorable (augmentation de 300 mille globules rouges et de 600 globules blancs par m/m3.)

La quantité totale de Stibényl injectée pendant cette période du 22 juillet au premier août de 79 ctg. (?)

Le 2 août la malade fut transportée à la campagne où le traitement fut poursuivi par les soins du Dr Zimmerman de la façon suivante : en août tous les 4 jours une injection intraveineuse de Stibényl, soit trois injections à 20 ctg et deux à 30 ctg ; au total 1 gr. 20. A ce moment suspension du traitement pendant 3 semaines. Puis du 11 au 28 septembre on fait tous les quatre jours une injection intraveineuse (0gr. 20, 0 gr. 30, 0 gr. 40, 0 gr. 50, 0 gr. 40), soit 1 gr. 20, et à partir de ce moment la suppression du traitement a été définitive. En effet, la marche de la température témoignait de l'arrêt de l'infection. Du premier au 15 août, elle oscilla régulièrement entre 37° et 37°5. A partir du 15 août, elle s'est maintenue avec une fixité remarquable entre 36°5 et 36°9. D'autre part, les examens de sang successifs montraient une amélioration progressive et rapide de la formule hématologique. Enfin l'état général de la malade redevenait dès le milieu d'août assez satisfaisant pour qu'elle puisse se lever, marcher, puis bientôt faire des courses en automobile, et enfin se livrer à des sports violents sans en ressentir la moindre fatigue.

La rate enfin diminuait progressivement de volume. Voici les dimensions successives de cet organe qui ont été enregistrées. Le premier juillet, 38cm/19; le 20 juillet, 40cm/19; le 31 juillet, 36cm/15; le 22 août 23cm/12 le 21 novembre, 18cm/10.

Nous avons revu Mlle X... le 21 novembre ; cliniquement et hématologiquement elle est revenue à une santé parfaitement normale, et nous croyons pouvoir dire qu'elle est complètement guérie. *Sans doute la rate a des dimensions encore supérieures à la normale (18/cm10)*

mais nous ne pensons pas que cette hypertrophie légère soit autre chose qu'une augmentation de volume, en quelque sorte résiduelle et probablement définitive, car l'état général excellent, la température et la formule hémoleucocytaire normales, ne conduisent pas à interpréter cette légère hypertrophie comme symptomatique d'une infection persistante, mais plutôt comme le vestige de l'inflammation et de la congestion chronique dont cet organe a été le siège.

Recherches de laboratoire				Formule	
1 ^r juillet	G R	2.240.000	Poly Neut	38	
	G B	2.000	G. Mono	33	
	Hémog.	0,80	L. et MM.	21	
			Transit	1	
30 juillet	G R	2.710.000	Poly Neut.	48	
	G R	2.600	G. Mono	47	
			L. et MM.	24	
			Transi	1	
22 août	G R	4.280.000	Poly Neut.	47	
	G B	3.000	G. Mono	34	
			L.	17	
			Mastezellen	1	
			Transi.	1	
21 sept.	G R	4.370.000	Poly Neut	51	
	G B	4.200	G. Mono	9	
			L et MM.	40	

Frottis fait après ponction de la rate (Giémsa).

(Les auteurs donnent une description très détaillée des *Leishmanias*).



OBSERVATION XI (Résumée)

KALA-AZAR TUNISIEN A EVOLUTION MORTELLE CHEZ UNE ADULTE

Lemierre, Léon Kindberg et Bernard. Société Médicale des Hôpitaux 1925.

Femme âgée de 26 ans, ayant fait, trois ans avant son hospitalisation, un séjour de sept mois en Algérie (Maison-Carrée) où elle a eu des accès de fièvre à type palustre, qui ont disparu peu de temps après son retour en France. Elle repart alors pour la Tunisie, habitant d'abord Bizerte puis La Goulette ; pendant les dix-huit premiers mois de son séjour, sa santé reste parfaite. Pendant les six derniers mois elle présente des accès de fièvre à type palustre, en même temps que son ventre augmente de volume, sans être d'ailleurs douloureux.

A son retour en France, elle consulte ; on porte le diagnostic de péritonite tuberculeuse et elle est hospitalisée en vue d'une intervention chirurgicale.

A ce moment on trouve à l'examen un état d'amaigrissement et d'asthénie, mais sans anémie apparente. La rate, dure, peu mobile, descend jusque dans le bassin où on peut sentir son pôle inférieur par le toucher vaginal. L'examen des autres appareils ne révèle rien d'anormal. *On a l'impression que le foie ne déborde pas*

le rebord costal, mais la palpation est gênée par la splénomégalie. Il y a l'après-midi des accès de fièvre qui sont parfois annoncés par un grand frisson, qui se terminent par des sueurs, et au cours desquels la température s'élève à 39°.

Examen sanguin		Formule	
G R	3.380.000	Poly	9
G B	2.000	G et M Mono	89
		Lympho	2

Recherche d'hématozoaires négative, traitement par la quinine inefficace.

Après une période d'observation de 17 jours la malade subit une splénectomie parce que la rate est en demitorsion sur son pédicule. Cet organe pèse 1 kg. 500 après avoir été vidé du sang qu'il contenait. Les accès fébriles après cette opération s'arrêtent pendant quatre jours puis réapparaissent. La malade sort de l'hôpital au bout d'une semaine ; l'examen hématologique montre alors :

G R	3.800.000	G B	10.000
---------------	-----------	---------------	--------

Les frottis et les coupes de la rate montrent la présence de nombreuses leishmanias.

La malade se fait hospitaliser de nouveau vingt jours après son opération ; elle est à peu près dans le même état qu'au premier examen, mais : « *Le fait nouveau important fourni par l'examen est la constatation d'une hypertrophie considérable du foie. Sur la ligne mamelonnaire, sa hauteur est de 25 cm. Il est facile à palper dans l'abdomen. Le bord inférieur tranchant est senti très facilement à deux travers de doigt au-dessus de la ligne bi-iliaque. La consistance de l'organe est un peu*

plus ferme que normalement. Il n'est aucunement douloureux à la pression ».

Examen hématologique :

G R	3.820.000	Poly	59
G B	10.000	G et M Monc. . . .	21
		Lympho	19

Traitement par le Stibényl ; malgré cela les accès fébriles se répètent. Il y a des épistaxis, et de la diarrhée intermittente. La malade retourne chez elle après être restée à l'hôpital pendant 22 jours, et meurt le surlendemain de sa sortie.

CONCLUSIONS

1°) Il résulte, de l'étude des cas de kala-azar *publiés jusqu'à présent*, qu'il est légitime d'opposer, au point de vue épidémiologique, le kala-azar méditerranéen et le kala-azar indien.

le premier est presque exclusivement une maladie de l'enfance, et même du premier âge,

le second existe avec à peu près la même fréquence aux différents âges.

2°) Le foyer de kala-azar du Turkestan se rapproche, au point de vue épidémiologique, du foyer méditerranéen.

Le foyer de kala-azar de Chine se rapproche, au même point de vue, du foyer indien.

3°) Les symptômes du kala-azar méditerranéen de l'adulte sont les mêmes que ceux du kala-azar infantile et du kala-azar indien. Nous avons retrouvé, en 27 cas seulement observés chez l'adulte, tous les symptômes principaux et la plupart des symptômes secondaires de cette maladie.

4°) L'hypothèse, qui attribue à l'existence de deux espèces de leishmanias les différences épidémiologiques que présente le kala-azar aux Indes et dans le bassin méditerranéen, est la moins vraisemblable :

la maladie est la même dans ces deux régions au point de vue clinique et anatomo-pathologique,

l'étude des parasites ne montre aucune différence importante.

5°) Ces différences épidémiologiques sont peut-être dues :

à un mode de contamination différent,

à des conditions générales d'hygiène différentes.

Le mode de contamination n'est pas connu de façon suffisamment certaine pour qu'on puisse lui attribuer ou non un rôle.

L'hygiène, la résistance de l'organisme, qui en découle dans une certaine mesure, ont une influence importante sur l'éclosion de la maladie ; il est possible que dans les pays surpeuplés, dans les pays où règnent des maladies exotiques, comme c'est le cas pour la Chine et les Indes, les adultes ne se défendent moins bien contre l'infection par les leishmanias.

BIBLIOGRAPHIE

On trouvera une étude très complète sur le kala-azar dans les deux ouvrages suivants :

« Kala-azar. Napier 1927 ».

« A Treatise On Kala-Azar. Bramachari. 1928 ».

Dans ce dernier livre on trouvera de très nombreuses références bibliographiques, nous ne citerons que les principaux travaux parus depuis l'édition de cet ouvrage.

ANDRE ET LABERNARDIE. — Utilisation du photomètre de V. B. Y. pour éviter certaines causes d'erreurs dans le diagnostic du kala-azar par la réaction de précipitation de Chopra et Gupta. — Bulletin de la Société de Pathologie Exotique. 1930.

CHARTOL. — Contribution à l'étude des splénomégalias tropicales. — Thèse Paris, 1928.

CHIARINI. — Contribution à l'étude clinique des hépto-splénites chroniques paludéennes. — Thèse Alger 1930.

DONATIEN, LESTOQUARD ET PARROT. — Parasitisme anormal dans un cas de leishmaniose du chien. — Bulletin de la société de Pathologie Exotique 1929.

EMINE. — Le rôle des phlébotomes dans la transmission des leishmanioses humaines. — Thèse Paris, 1928.

EXCOMEL. — La Leishmaniose Américaine et les leishmanioses en Amérique. — Bull. Soc Path. Exot. 1929.

HABERT. — Le mode de transmission des leishmanioses. — Thèse Paris, 1929.

- IZAR. — La leishmaniosi viscerale dell'adulto in Italia. — Riforma medica, 1930.
- JACQUET. — L'anémie splénique infantile par leishmania (kala-azar) observée en France. — Thèse Paris 1926.
- JEMMA. — Sulla endemia di leishmaniosi infantile in Italia. — La Pediatria 1929.
- LABERNARDIE ET LAFFITE. — Une réserve sur la valeur de la réaction de Chopra et Gupta. — Bull. Soc. Path. Ex. 1929.
- MACHUEL. — Le kala-azar en Algérie. — Thèse Alger 1929.
- MARZINOWSKY. — Immunité dans le bouton d'Orient. — Bull. Soc. Path. Ex. 1928.
- NICOLLE ET ANDERSON. — Chronique du kala-azar en Tunisie. — Arch. Inst. Pasteur, Tunis, 1929.
- PARROT, DONATIEN ET LESTOQUARD. — Arch. Inst. Pasteur Algérie 1927.
- SEIF-EL-NASR. — Contribution à l'étude de la splénomégalie égyptienne. — Thèse Paris 1929.
- SIDDHANTA. — Contribution à l'étude du kala-azar aux Indes. — Thèse Paris 1928.
- SORGE. — Leishmaniose viscérale della seconda infanzia e della giovinezza. — Riforma Medica, 1930.
-

VU :

Le Président de Thèse,

Georges AUBRY.

VU :

Le Doyen,

LEBLANC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Alger, le 25 Mars 1931

Le Recteur,

TAILLIART.

